ÖNSÖZ

Kitap bu 13. Baskısıyla 35. yılına girmiş bulunmaktadır. Yerleşmiş standartlara, özellikle Türkiyedekilere göre büyük boyutta olan, işlediği konuların farmakolojik cephesi yanında fizyolojik, fizyopatolojik ve klinik temelleri hakkında da elverdiğince yeterli bilgilerle donatılmış bu kitabı otuzbeşinci yılına ulaştırmanın mutluluğu içindeyim. Kitap şimdiye kadar on iki kez yenilenmiştir ve öğretici olma niteliğini yitirmemesine çalışılmıştır. Diğer bir mutluluk ve aynı zamanda onurlanma nedenim bu baskıda kitabıma yazar veya ortak yazar olarak katkıda bulunan değerli meslektaşlarımın sayısının 36'ya yükselmiş olmasıdır. Kendilerine teşekkür ediyorum. Bu süre içinde sürekli çaba göstermem ve zamanımın büyükçe bir kısmını Kitabı güncel tutmak için bilimsel yazılı kaynaklardan, toplantılardan ve internete bağlı ağ sitelerinden materyel toplamam ve onları özümsemem için ayırmam gerekmiştir. Bu amaçla desteğini kullandığım TÜBA Başkanlığına teşekkürlerimi sunuyorum. En büyük ödülüm, değerli farmakolog meslektaşlarım, öğrenciler, doktorlar, eczacılar ve diğer sağlık ya da ilaç mesleği mensuplarından aldığım duygulandırıcı, takdir ve teşvik edici mesajlar olmuştur.

Kitabın boyutunu daha da artırmadan, yenileme ve geliştirme çalışmalarını giderek daha çok sayıda meslektaşıma bırakma çabalarım, yukarıda belirtildiği gibi önemli bir düzeye erişmiştir. Sonunda işin tümü katılımcılara kalacaktır. Otuzbeş yıl ve ondan önceki yıllarda çabalarımı kesintisiz sürdürebilmem için gereken enerji ve dayancı verdiği için Allaha şükrediyor, evde çoğu zaman masa başında kağıtlara yumulmuş bir eş, baba veya dede görmeye gösterdikleri sabır, anlayış ve özveri için eşim Türkan Kayaalp'e, çocuklarım Ali, Altan ve Oya'ya, gelinim Yeşim'e ve torunum Ekin'e teşekkür ediyorum.

Daha önceki baskılarda da yaptığım gibi, iki noktanın vurgulanmasında yarar görüyorum. Bu kitap, esas olarak lisans düzeyindeki öğrencilere hitap etmekle beraber, daha üst düzeyde farmakoloji ve uygulamalı veya o anlamda klinik farmakoloji bilgisi edinmek isteyen okuyucu kesimlerinin gereksinimleri ve beklentileri de dikkate alınarak hazırlanmıştır. Bir yandan mezuniyet-öncesi ve -sonrası eğitim görenlerin öğrenim gereksinimini ve öte yandan mesleğini yürüten hekimlerin , eczacıların ve ilacı meslek edinen diğer kişilerin ilaç grupları, farmakoloji ve farmakoterapinin temel kavramları ve uygulamaları hakkında yeterince etraflı, aynı zamanda özlü güncel bilgi gereksinimini karşılamaya ağırlık verilmiştir.

Bu durumu gözönünde tutarak, eğitimi ve öğretimi gerektirdiği için bu kitabı kullanacak öğrencilere, kitabın bir yılda veya bir dönemde okunup bitirilecek klasik bir ders kitap olmadığını bilerek kullanmalarını özellikle hatırlatırım. Kitap, daha kullanışlı olması için, bu baskıda da hem tek cilt ve hem de iki cilt halinde çıkarılmıştır. Okucuya iki seçenek sunulmuştur. Kitabın iki cildi , ayrılması tavsiye edilmeyen bir bütündür ve kitabın indeksi toplu olarak 2. cildin sonuna konulmuştur. Kitabın hacmini ve fiziksel ağırlığını elverdiğince artırmamak için Konuların referanslarını ayrı ayrı gösteren 94 sayfalık Kaynaklar bölümü internetten ücretsiz erişilmek üzere, elektronik ortama (www.pelikankitabevi.org'a) konulmuştur. Bu sitenin çalışmaması durumunda erişim için Kitabevinin kitap üzerindeki telefon numarasından bilgi alınabilir.

Kitabın Konularının çoğunda ilaçların büyük sayıda hastada yapılmış klinik deneme sonuçlarına eskiden beri değinilmektedir. Bu yaklaşım belki bazılarınca yadırganabilir. Ancak, çoğu deney hayvanlarındaki araştırmalara dayanan temel bilgiyle ilaca indikasyon "biçme" veya terapötik "çıkarsama" ile indikasyon bulma gibi geçen yüzyılın ortasına kadar başvurulan yaklaşımlar artık demode olmuştur. Batı tıbbında kanıta-dayalı ilaç ve tıp uygulaması ("evidence-based" medicine) giderek önem kazanmakta ve ilaçların indikasyonları o ilacı içeren ürünü ruhsatlandırırken ülkenin yetkili sağlık otoritesi tarafmdan, sözü edilen kanıtlara dayanılarak belirlenmekte ve böylece standartlaştırılmaktadır. Ancak resmi otorite tarafından onaylanmamış ve ilacm tedavi değerinin henüz tam olarak kanıtlanmadığı kısıtlı sayıda "etiket-dışı" ("offlabel") veya "onaylanmamış" indikasyonlara artık formülerlerde bile yer verilmektedir. Bu kanıtların önemli bir bölümü, söz konusu denemelerden ve bazen de birçok denemenin meta-analizinden çıkan bulgulardır. Bu denemelerin, içerdikleri kavram, yaklaşım ve kullanılan teknikler bakımından daha iyi anlaşılabilmesi için "Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler" adlı kitabımın Genişletilmiş 4. Baskısına (2008) bakılabilir. İndikasyonlar bakımından sağlam bir zemin bulmak için bu süreci bilimsel ve profesyonel bir enstitü marifetiyle yapan British National Formulary'den yararlanılmıştır. Bu kaynağın Türkçe baskısı Editörü olduğum ve 12 meslektaşımın katkılarıyla hazırladığımız TİK-6 Türkiye İlaçla Tedavi Kılavuzu 2011-2012 Formüleri adı ile 2011'de yayımlanmıştır.

Her Konu ile ilgili kaynaklar listesi yukarıdaki ağ sitesinde belirtildiği için, isteyen okuyucu bunlara internetten erişip daha etraflı bilgi sağlayabilir ve onlardan daha başka kaynaklara atlayabilir. Ancak kaynaklar listesi, esas olarak yer darlığı ve ulaşma kısıtlılıkları nedeniyle minimum düzeyde tutulmuştur. İnternetten erişilecek kaynaklar çoğu zaman İngilizce olduğu için, okuyucunun uygun anahtarı sözcük kullanmasına yardım etmek için Kitapta Türkçe terimlerin kullanılmasına ağırlık verilirken onların İngilizce karşılıkları da sık olarak belirtilmiştir. Ayrıca ilaçların olağan dozları, indikasyonları, yan tesirleri, onların kullanımına ilişkin uyarılar, ihtiyatlı kullanılması gereken haller, varsa çocuk ve bebek dozları ile yaşlılardaki ya da diğer özel durumlardaki doz ayarlanması, etkileşmeler, karaciğer ve böbrek bozukluklarında, gebelerde ve emzirenlerde ilaç kullanımı ve intravenöz eklentiler ile ilgili ayrıntılar için TİK-6'ya başvurulabilir. Oradaki indikasyonlar ve dozlarla ilgili bilgilerin Türkiyede onaylanmış olanlarla bazı ilaçlar için aynı olmadığı görülür; ancak bunların formülerde, genellikle, aslında olması gerektiği gibi olduğuna inanıyorum. Sözü edilen ayrıntılı bilgilerin bir tıbbi farmakoloji kitabında bulunması beklenmez. Kitapta ilaç müstahzarları (ilaç ürünleri)'nin bir kısmı her konunun sonunda örnek olarak verilmiştir; tam bir liste olarak algılanmamalıdır. Kitabın dizgisinin ve basımının kaliteli olması için özen gösteren Ertem Matbaasına, dizgicim İbrahim Yıkılmaz'a, bu kitabın baskı ve dağıtımını üstlenen Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık sahibi Aziz Çelik'e teşekkür ederim.

Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp
15 Mayıs 2012

KATILAN YAZARLAR VE ORTAK-YAZARLAR

Prof. Dr. Ahmet Akıcı
Marmara Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., İstanbul

Prof. Dr. Murat Akova
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ab. D.
Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Doç. Dr. Deniz Kaleli Duman
İstanbul Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., İstanbul

Prof. Dr. İnci Erdemli
Hacettepe Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Melih Ö. Babaoğlu
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Mustafa Birincioğlu
Adnan Menderes Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., Aydın

Prof. Dr. Atilla Bozkurt
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Turgay Dalkara
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Gül Dülger
Marmara Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., Haydarpaşa, İstanbul

Prof. Dr. Esat Eşkazan
İstanbul Bilim Ü. Farmakoloji Ab. D.
Esentepe Kampüsü, İstanbul

Prof. Dr. Sibel Göksel
Ege Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Ab. D., İzmir

Prof. Dr. Bülent Gümüşel
H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Hakan Gürdal
Ankara Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve
Klinik Farmakolojisi Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Alper Gürlek
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Hülya Güven
Dokuzeylül Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., Emekli Öğretim Üyesi, İzmir

Prof. Dr. Alper İskit
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Nuri Kalyoncu
Karadeniz Teknik Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., Trabzon

Doç. Dr. Zeliha Pala Kara
İstanbul Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., İstanbul

Prof. Dr. Mehmet Melli
Ankara Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik
Farmakoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Şule Oktay
Marmara Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D. Emekli Öğretim Üyesi,
Haydarpaşa İstanbul

Prof. Dr. Ongun Onaran
Ankara Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik
Farmakoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Hakan S. Orer
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Cemil Özcan
Celal Bayar Ü. Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Ab. D., Manisa

Prof. Dr. Osman Özdemir
Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ab. D., KKTC

Prof. Dr. İsmail H. Ulus
Acıbadem Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Ab. D., İstanbul

Prof. Dr. Ferda Taşar
Hacettepe Ü. Dişhekimliği Fakültesi
Cerrahi Ab.D., Ankara

Doç. Dr. Gökçe Topal
İstanbul Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., İstanbul

Prof. Dr. Arzu Topeli-İskit
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Genel Dahiliye ve
Yoğun Bakım Üniteleri Başkanı, Ankara

Prof. Dr. Meral Tuncer
Başkent Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Yeşim Tunçok
Dokuzeylül Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., İzmir

Prof. Dr. R. Kazım Türker
Ankara Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik
Farmakoloji Ab. D. Emekli Öğretim Üyesi, Ankara
Hocamız 02.04.2006'da vefat etmiştir.

Prof. Dr. F. Alev Türker
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Onkoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay
GATA Tıp Fakültesi, Farmakoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Ümit Yaşar
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Ersin Yarış
Karadeniz Teknik Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., Trabzon

Prof. Dr. Emine Demirel Yılmaz
Ankara Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik
Farmakoloji Ab. D., Ankara

Doç. Dr. İlkay Alp Yıldırım
İstanbul Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., İstanbul

İÇİNDEKİLER

1. BÖLÜM: GENEL FARMAKOLOJİ, FARMAKOKİNETİK VE TOKSİKOLOJİ

KONU		SAYFA
1.	Farmakolojiye Giriş	3–9
2.	İlaçların Biyolojik Membranlardan Geçişi ve Absorpsiyon Olayı	10–15
3.	İlaç Uygulama Yolları ve Uygulama Yerinden Absorpsiyon **Şule Oktay ve S. Oğuz Kayaalp**	16–31
4.	İlaçların Dağılımı	32–39
5.	İlaçların Biyotransformasyonu **Ümit Yaşar ve S. Oğuz Kayaalp**	40–52
	İlaçların Hepatik Klirensi ve Klirensin Karaciğer Hastalıklarında Değişimi	*51*
6.	İlaçların İtrahı ve Eliminasyon Kinetiği	53–64
	İlaç Eliminasyonunun Kinetiği	*59*
	Böbrek Yetmezliği Durumunda Doz Ayarlanması	*61*
	Doza–bağımlı Kinetik (Non–lineer Kinetik)	*62*
7.	Doz–Konsantrasyon–Etki İlişkisi	65-76
	I. Doz–Konsantrasyon İlişkisi	*65*
	II. Doz–Etki ve Konsantrasyon–Etki İlişkileri	*72*
8.	İlaçların Etki Mekanizmaları	77-79
9.	Reseptörler ve İlaç–Reseptör İlişkisi **Ongun Onaran ve S. Oğuz Kayaalp**	80-89
10.	İlaçların Etkisini Değiştiren Faktörler **Alper İskit ve S. Oğuz Kayaalp**	90-103
11.	İlaçlar Arasındaki Etkileşmeler	104-113
	I. Farmakodinamik Etkileşmeler **Ongun Onaran**	*104*
	II. Farmakokinetik Etkileşmeler **Gül Dülger**	*106*
12.	İlaçların Toksik Tesirleri ve Toksikolojinin Temel Kavramları **S. Oğuz Kayaalp ve Ahmet Akıcı**	114-122
	I. Yalın Toksik Tesirler	*114*
	II. Özel Toksik Etkiler	*115*
	1. Mutajenik (Genotoksik) etki	*115*
	2. Karsinojenik (Onkojenik) etki (Kimyasal karsinojenezis)	*116*
	3. Teratojenik etki	*117*
	III. İlaç alerjisi	*118*
	Tip I (anafilaktik) reaksiyonlar	*119*
	Tip II (sitotoksik) reaksiyonlar	*119*
	Tip III (toksik immün kompleks çökmesine bağlı) reaksiyonlar	*119*
	Tip IV (gecikmiş tipteki) reaksiyonlar	*119*
	IV. Dayanıksızlık veya aşırı-duyarlık reaksiyonları	*119*
	V. İdiyosenkrazi ve Genetik Farklılığa Bağlı Reaksiyonlar	*120*
	VI. İlaç Toksisitesinin Pazarlama-sonrası Araştırılması ve Değerlendirilmesi	*120*
	VII. İlaç Toksisitesinin Deneysel olarak Ölçümü ve Terapötik İndeks	*122*
13.	Farmakogenetik: Genetik Farklılığa Göre İlaçların Metabolizma ve Etkilerinin Bireyler Arasında Değişmesi **Atila Bozkurt ve Melih Babaoğlu**	123-133
14.	Akut İlaç Zehirlenmesi Tedavisinde Genel İlkeler **Yeşim Tunçok ve S. Oğuz Kayaalp**	134-139
15.	Reçete Yazma Kuralları ve Akılcıl İlaç Kullanımı **Ahmet Akıcı, Şule Oktay ve S. Oğuz Kayaalp**	140-154

II. BÖLÜM: ANTİBİYOTİKLER VE DİĞER KEMOTERAPÖTİKLER

16.	Kemoterapötiklere Giriş. İnfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik ve Farmakokinetik Esasları **Mehmet Melli**	157-181
17.	Beta–Laktam Antibiyotikler I: Penisilinler **Murat Akova ve S. Oğuz Kayaalp**	182-202
18.	Beta–Laktam Antibiyotikler II: Sefalosporinler ve Diğerleri **Murat Akova ve S. Oğuz Kayaalp**	203-216
	I. Sefalosporinler	*203*
	II. Diğer Beta–Laktam Antibiyotikler	*213*
19.	Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin Antibiyotikler ve Linezolid	217-224
	I. Makrolidler	*217*
	II. Linkozamidler	*221*
	III. Streptograminler	*223*
	IV. Linezolid	*223*
20.	Tetrasiklinler	225-230

21. Amfenikollar ... 231-232
22. Aminoglikozidler ... 233-241
23. Dar Spektrumlu Antistafilokokal ve Antianaerobik İlaçlar ve Polipeptid Yapılı Antibiyotikler ... 242-249
24. Fluorokinolonlar ... 250-255
25. Sulfonamidler, Ko-trimoksazol ve Trimetoprim ... 256-258
26. Antifungal Antibiyotikler ve Diğer Antifungal İlaçlar ... 259-267
27. Antimikrobik İlaçlar Arasındaki Etkileşmeler ve Kombinasyonlar ... 268-270
28. Tüberküloz ve Diğer Mikobakteri İnfeksiyonlarında Kullanılan İlaçlar ... 271-282
29. Üriner İnfeksiyonların Tedavisine Özgü İlaçlar ... 283-285
30. Antiamibik İlaçlar ve Diğer Antiprotozoal İlaçlar ... 286-292
31. Antimalaryal İlaçlar ... 293-301
32. Antihelmintik İlaçlar ... 302-307
33. Ektoparazitlere Karşı Kullanılan İlaçlar ... 308-310
34. Antiviral İlaçlar ... 311-323
35. Antiseptikler ve Dezenfektanlar ... 324-331
36. Kanser Kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik İlaçlar **F. Alev Türker ve S. Oğuz Kayaalp** ... 332-362
    I. Kanser Kemoterapisi ile İlgili Temel Bilgi ve Kavramlar ... *332*
    II. Antineoplastik İlaçlar ... *340*
37. İmmün Sistem Bozuklukları ve İmmünomodülatör İlaçlar ... 363-375
    I. İmmünosüpresif İlaçlar ... *364*
    II. İmmünostimülan İlaçlar ... *373*

III. BÖLÜM: KALP-DAMAR SİSTEMİ İLAÇLARI

38. Antihipertansif İlaçlar ... 379-410
39. Periferik Vazodilatörler **Mustafa Birincioğlu ve S. Oğuz Kayaalp** ... 411-417
40. Antianginal İlaçlar ... 418-437
41. Antiaritmik İlaçlar ... 438-458
    I. Taşiaritmilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ... *447*
    II. Bradiaritmilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ... *457*
42. Kalp Yetmezliğine Karşı Kullanılan İlaçlar ... 459-476
    I. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Reseptör Blokörleri ... *464*
    II. Diüretikler ... *466*
    III. Konjestif Kalp Yetmezliğinin Vazodilatörlerle Tedavisi ... *467*
    IV. Kalp Glikozidleri (Dijitaller) ... *469*
    V. Dijital-dışı İnotropik İlaçlar ... *474*
    VI. Beta-adrenerjik Reseptör Blokörleri ... *475*
43. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokörleri **Hakan Gürdal ve S. Oğuz Kayaalp** ... 477-489
44. Hipolipidemik İlaçlar ... 490-508
45. Antitrombotik İlaçlar: Antikoagülan İlaçlar, Antitrombositik İlaçlar ve TrombolitikİlaçlarAntitrombotik İlaçlar: Antikoagülan İlaçlar, Antitrombositik İlaçlar ve Trombolitikİlaçlar ... 509-536
    I. Antikoagülan İlaçlar ... *512*
    Heparin ve Oral Antikoagülanların Klinik Farmakolojisi ... *521*
    II. Antitrombositik İlaçlar ... *523*
    Antitrombositik İlaçların Klinik Farmakolojisi ... *527*
    III. Trombolitik (fibrinolitik) ilaçlar ... *531*
46. Hemostatik İlaçlar ve Replasman İçin Kullanılan Hemostatik Kan Ürünleri **Ersin Yarış, Nuri Kalyoncu ve S.Oğuz Kayaalp** ... 537-548
47. Plazma Hacmini Genişleten Solüsyonlar, Kan ve Plazma Ürünleri **Arzu Topeli-İskit ve S. Oğuz Kayaalp** ... 549-556

IV. BÖLÜM: SU, TUZ ve ASİD-BAZ DENGESİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

48. Diüretik İlaçlar **Hakan S. Orer ve S. Oğuz Kayaalp** ... 559-583
49. Su ve Elektrolit Dengesi Bozukluklarında Kullanılan Diğer İlaçlar **S. Oğuz Kayaalp ve Hakan S. Orer** ... 584-598
50. Asid-Baz Dengesi Bozukluklarında Kullanılan İlaçlar **Hakan S. Orer ve S. Oğuz Kayaalp** ... 599-605

V. BÖLÜM: SOLUNUM SİSTEMİ İLE İLGİLİ BAZI İLAÇLAR

51. Antitusif İlaçlar, Ekspektoranlar, Mukolitik İlaçlar ve Surfaktanlar ... 609-618
    I. Antitusif İlaçlar ... *611*
    II. Ekspektoran İlaçlar ... *613*

III. Mukolitikler ... *615*
IV. Surfaktanlar ... *616*
52. Bronkodilatör İlaçlar ve Diğer Anti-astmatik İlaçlar ... 619-640
53. Oksijen ve Diğer Tedavi Gazları **Arzu Topeli-İskit ve S. Oğuz Kayaalp** ... 641-648

VI. BÖLÜM: SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR ve ANESTEZİYOLOJİDE KULLANILAN DİĞER BAZI İLAÇLAR

54. Santral Sinir Sistemi Farmakolojisinin Temelleri **S. Oğuz Kayaalp ve İ.Tayfun Uzbay** ... 651-689
Nöromediyatörler, İlaçlar ve Sinaptik Aşırım Hakkında Genel Bilgiler ... *651*
SSS'dekiNöromediyatörler ... *655*
1. Amin Yapılı Nöromediyatörler ... *655*
2. Amino Asid Nöromediyatörler ... *672*
3. Peptid Yapılı Nöromediyatörler ... *678*
4. Diğer Nöromediyatör Sistemler ... *685*
55. Genel Anestezinin Farmakolojik Yönü ve Genel Anestezikler ... 690-709
1. İnhalasyon Anestezikleri ... *694*
2. İntravenöz Genel Anestezikler ... *702*
3. Özel Kombinasyon Anestezileri ... *707*
4. Genel Anesteziye Yardımcı Medikasyon ... *707*
56. Lokal Anestezikler **Ferda Taşar ve S. Oğuz Kayaalp** ... 710-723
Lokal Anestezi Şekilleri ... *717*
Sınıflandırma ve İlaçlar ... *720*
57. Nöromüsküler Bloke Edici İlaçlar ... 724-734
1. Depolarizasyonsuz Blok Yapan İlaçlar ... *728*
2. Depolarizasyonlu Blok Yapan İlaçlar ... *730*
Botulinum Toksini ... *733*
58. Santral Etkili Kas Gevşeticiler ... 735-740
59. Hipnosedatif İlaçlar I: Genel Özellikleri ve Benzodiazepinler ... 741-760
Anksiyolitik İlaçların Klinik Farmakolojisi ... *757*

I. BÖLÜM

GENEL FARMAKOLOJİ, FARMAKOKİNETİK VE TOKSİKOLOJİ

1. KONU FARMAKOLOJİYE GİRİŞ, 3
2. KONU İLAÇLARIN BİYOLOJİK MEMBRANLARDAN GEÇİŞİ VE ABSORPSİYON OLAYI, 10
3. KONU İLAÇ UYGULAMA YOLLARI VE UYGULAMA YERİNDEN ABSORPSİYON, 16
4. KONU İLAÇLARIN DAĞILIMI, 32
5. KONU İLAÇLARIN BİYOTRANSFORMASYONU , 40
6. KONU İLAÇLARIN İTRAHI VE ELİMİNASYON KİNETİĞİ, 53
7. KONU DOZ–KONSANTRASYON– ETKİ İLİŞKİSİ, 65
8. KONU İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARİ, 77
9. KONU RESEPTÖRLER VE İLAÇ–RESEPTÖR İLİŞKİSİ, 80
10. KONU İLAÇLARIN ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER, 90
11. KONU İLAÇLARIN ARASINDA ETKİLEŞMELER, 104
12. KONU İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ VE TOKSİKOLOJİNİN TEMEL KAVRAMLARI, 114
13. KONU FARMAKOGENETİK: GENETİK FARKLILIĞA GÖRE İLAÇLARIN ELİMİNASYON VE ETKİLERİNİN BİREYLER ARASINDA DEĞİŞMESI, 123
14. KONU AKUT İLAÇ ZEHİRLENMESİ TEDAVİSİNDE GENEL İLKELER, 134
15. KONU REÇETE YAZMA KURALLARI VE RASYONEL İLAÇ KULLANIMI, 140

1. Konu
FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Tanım ve Temel Kavramlar• İlaç Etkisinin Temel Özellikleri • Farmakolojinin Dalları • İlaçların Kaynakları • İlaçların Sınıflandırılması • İlaçların Adları • Yeni İlaç Geliştirme • İlaç Müstahzarları ve Eşdeğerlikleri • Esas olarak benzexen müstahzarlar•

Tanım ve temel kavramlar: Farmakoloji, sözcük olarak ilaç (farmakon) bilimi demektir. Farmakolojinin uğraşı alanını ilaçlar, ilaç ürünleri (preparasyonlar), ilaç olabilecek kimyasal maddeler, doğal ürünler, rekombinasyon ürünleri, ayrıca geniş ve çok cepheli bir çalışma alanı olan ilaç ile biyolojik veya fizyolojik sistemlerin etkileşmesinin incelenmesi yani **farmakodinami** ve ilacın vücuttaki yazgısının araştırılması olan **farmakokinetik** oluşturur. Bu inceleme amaca, duruma ve olanaklara göre hücre, subselüler yapılar, biyoaktif moleküller, dokular ve organlar üzerinde **in vitro** olarak veya deney hayvanı ya da gönüllü insanlar üzerinde **in vivo** olarak yapılır. Son yıllarda bilgisayar modelleri üzerinde de reseptör ve enzim molekülleri gibi fonksiyonel önemi olan protein molekülleri ile ilaç molekülünün etkileşmesi incelenmekte ve bunlara **in siliko** incelemeler denilmektedir. İncelemelerin son amacı, esas olarak, hastalıkların tedavisi, tanısı, profilaksisi ve diğer tıbbi amaçlar için hekimin yararlanacağı en uygun kimyasal maddenin veya ürünün saptanması ve ilaç olarak geliştirilmesidir. İlaç geliştirme, farmakoloji yanında diğer birçok bilimsel disiplinin ortak çabası ile yürütülen çok yönlü bir süreçtir. Bu işle uğraşan kuruluşların laboratuvar, klinik ve ilaç araştırma ve geliştirme (ar-ge) merkezlerinde yapılır. Ayrıca bunların dışında kalan belirli konularda uzmanlaşmış yerlerden hizmet satın alınır ("outsourcing"). Bu ortak çabanın tamamlayıcı bir parçası olan farmakolojik ve klinik incelemelerin yapıldığı başlıca yerler üniversitelerin ve özellikle ilaç endüstrisinin farmakoloji laboratuvarları ile üniversite ve diğer araştırma kuruluşlarının hastaneleridir. Klinik deneme dönemine erişmiş ilaçların gönüllü hastalar ve sağlıklı insanlar üzerinde incelenmesi, **klinik farmakoloji**nin konusuna girer; bu dönemde inceleme yükünün büyük kısmı deneyimli uzman hekimlerin çabasını gerektirir. Klinik–öncesi incelemeler ve geliştirme çalışmalarının büyük bir kısmı deney hayvanları, onların vücut dışında fizyolojik sıvılar içinde yaşatılan izole organları, hücreleri, hücre kültürleri ve hücre homojenatları ile bu homojenatların fraksiyonları üzerinde yapılır. Tıp uygulamasına girmiş ve yerleşmiş ilaçların **etkililik** (efficacy) ve **güvenlilik** (safety) bakımından izlenmesi ve karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi de klinik farmakolojinin önemli çalışma alanlarından birini oluşturur.

Farmakolojinin ana konusunu oluşturan **ilaç,** geniş anlamlı bir terimdir. İlaç, bir anlamıyla, tıpta kullanılan ve biyolojik etkinliği olan (biyoaktif) saf bir kimyasal maddeyi ya da ona eşdeğer olan bitkisel veya hayvansal kaynaklı, standard miktarda aktif madde içeren bir doğal karışımı ifade eder. Bitkisel veya hayvansal ilaç ürünleri veya eski deyimiyle droglar diye bilinen bu karışımların sayısı, saf madde şeklindeki ilaçların sayısı yanında çok az kalır. Saf biyoaktif maddeler ve droglar tıpta, kural olarak, olduğu gibi kullanılmazlar; çünkü hastalara belirli bir miktarda uygulanmaları (dozlanmaları) güçtür, hasta tarafından alınmaları zordur ve bazen olanaksızdır. Bazen de ilaç, olduğu gibi kullanılırsa, etkililiği az olur. Bu nedenlerle biyoaktif madde yani o anlamdaki ilaç, yanına etkin olmayan belirli yardımcı maddeler (eksipiyan'lar) katılarak özel bir formülasyon yapılır ve bu formülasyona göre ilaç insana kolayca uygulanabilen özel sunum şekilleri olan **farmasötik şekillere** ya da diğer adıyla **dozlam şekillerine** (örneğin tablet, süspansiyon, injeksiyonluk solüsyon gibi) sokulur. Bu işlemler esas olarak **eczacılık (farmasötik) bilimlerinin** uğraşım alanına girer.

Endüstriyel kuruluşlarda veya günümüzde seyrek de olsa ufak ölçekte eczanelerde yapılan özel sunum şekline sokulmuş ürüne de ilaç adı verilir. Bu anlamdaki ilaç, çoğu kez endüstriyel kuruluşlarca, standart bir şekil ve ambalaj içinde ve yapanın koyduğu özel bir adla pazarlanmış bir **tıbbi müstahzar**'dır; bu deyim yerine giderek artan bir şekilde **ilaç ürünü** (drug product, medicinal* product) deyimi kullanılmaktadır. Müstahzara, preparat veya preparasyon da denebilir. Yaklaşık 60 yıl öncesine kadar, daha ziyade, hekimin reçetesine yazdığı formüllere göre ufak çapta eczanelerde yapılan bu işlemler, modern teknolojinin gelişmesi ile ilaç üretim yerlerinde veya fabrikalarında büyük ölçekte yapılır olmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü ilacı, "fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları, alanın yararı için değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılan veya kullanılması öngörülen bir madde ya da ürün olarak tanımlar. Hastalıkların ilaçla tedavisinde ilaçtan beklenen, esas olarak, onun fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları insanın yararına olacak şekilde değiştirmesidir. İlaçlar bu yararlı değişiklikleri başlıca üç şekilde meydana getirirler: (i) somatik veya psişik işlevlerle ve bozukluklarla ilgili altta yatan olayları etkilerler, (ii) insan vücudunda üretilen veya dışardan alınması gereken ve eksikliği sonucu hastalık oluşturan aktif maddeleri, tuzları ve sıvıları yerine koyarlar, (iii) vücuda girip hastalık yapan patojenik mikrop ve parazitlerin veya vücutta oluşan tümörlerin yokedilmelerini veya zararlı maddelerin dışarı atılmalarını sağlarlar.

Tıpta ilaç, hastalıkların tedavisi, önlenilmesi (profilaksisi), tanısı ve daha kısıtlı ölçüde olmak üzere diğer tıbbi amaçlar (gebeliğin önlenmesi gibi) için kullanılır ve ilacın tanımı bu çerçeve içinde de yapılabilir. Hastalıkların tedavisi, ilaçların kullanılma amaçlarının en kapsamlısını oluşturur. Hastalık tedavisinde iki durumu ayırdetmek gerekir. Bazı ilaçlar hastalığın nedenini tamamiyle ortadan kaldırırlar; bu şekildeki tedaviye **radikal (kökten) tedavi** adı verilir. Diğer bazı ilaçlar ise hastalığın nedenini ortadan kaldıramazlar. Hastalığın nedenini oluşturan patolojik olayı veya etkeni alındıkları süre ile sınırlı olmak üzere kısmen baskılarlar; böylece hastalığın gelişmesini yavaşlatırlar veya hafif geçmesini sağlarlar. Aynı şekilde, ilaçlarla

* Bu İngilizce deyimdeki medicinal'in yıllar önce Sağlık Bakanlığınca yanlış olarak medical gibi çevirilmesi sonucu türkçe karşılığı resmi metinlerde tıbbi ürün diye geçmektedir; bu yanlışlığın düzeltilmesi gerekir. İngilizcede medicine hem tıp hem de ilaç ("deva") anlamına geldiği unutulmamalıdır.

hastalığın nedenini ortadan kaldırmadan semptom ve işaretlerini (belirtilerini) tamamen düzeltmek mümkün olabilir. Son iki durumdaki tedaviye **palyatif tedavi veya semptomatik tedavi** adı verilir.

Bazı hastalıklar **kendini–kısıtlayıcı** (self–limiting) niteliktedir; bunlar bir süre devam ettikten sonra kendiliğinden geçerler veya kronikleşirler, fakat ölümcül bir sonuca doğru ilerlemezler. Bunlar için radikal tedavi tercih edilir, ama çoğu zaman palyatif ilaçlar da yeterli bulunabilir. Diğer bazı hastalıklar ise **ilerleyici** (progresif) niteliktedir yani hastalık etkeninin oluşturduğu patolojik proçes giderek artar ve sonuçta ölümle biter. Bunlarda yapılması gereken tedavi şekli, eğer olanaklıysa, radikal tedavidir; palyatif tedavi proçesin gelişmesini geciktirebilir, fakat sonunu değiştirmez. Ne yazık ki bugün kullandığımız ilaçların büyük bir kısmı, sadece palyatif tedaviye olanak veren ilaçlardır.

Eskiden ölüm nedenlerinin başında gelen infeksiyon hastalıklarının pek çoğuna karşı radikal tedavi yapılması, bundan yaklaşık yetmiş yıl öncesine kadar mümkün değildi. Bugün ise radikal tedavisi mümkün olmayan pek az infeksiyon türü kalmıştır. Ölüm nedenlerinin başında yer alan neoplastik hastalıkların (kanserler gibi) çoğuna, yaşlanmaya bağlı kalp–damar hastalıklarına, yaşlanma sonucu organların ve işlevsel dokuların geri-dönüşsüz olarak çökmesine bağlı diğer hastalıklara ve bu arada demansa ve önemli yetiyitimi nedeni olan şizofreni ve benzeri bazı psikozlara karşı radikal tedaviye olanak veren bir ilaç henüz yoktur. Sayılan durumlardan bazılarında halen önemi teorik düzeyde kalan **kök hücre ("stem celi") tedavisi gibi rejeneratif ve restoratif ilaç-dışı tedaviler** uygulamaya henüz fazla girmemiştir ve büyük kısmı itibariyle araştırma dönemindedir.

İlaç etkisinin temel özellikleri: İlacın etki bakımından en önemli özelliği **seçicilik** (selektivite)'dir. Bundan, ilacın vücutta sadece kullanılış amacı ile ilgili hücre veya yapılara ve oralardaki belirli biyolojik olaylara etki yapması, fakat bu yerlerdeki diğer olaylara ve vücuttaki diğer yapılara ve işlevlere hiç dokunmaması anlaşılır. Bu özellik ilaçlarda genellikle tam olarak değil, göreli olarak bulunur. İlaç etkisinin ikinci önemli özelliği, **etkinin geçici olması** ve ilaç verilmesi kesilince ilaç etkisinin kısa bir süre sonra ortadan kalkmasıdır. Vücuttaki çeşitli yapılarda devamlı etki yapma ve biyolojik olayları kalıcı biçimde etkileme, genellikle zehirlerin bir özelliğidir. İlaç etkisinin üçüncü önemli özelliği, uygulanan miktara yani **doza-bağımlı olmasıdır. Doz,** hastada bir kezde verilen ilaç miktarıdır; bir gün boyunca verilmesi tavsiye edilen miktar **günlük doz** diye adlandırılır. Doz aşırı düzeyde olursa, ilaç verirken daima amaçlanması gereken yarar öğesi, ortadan kalkar; ilaç zararlı olur. İlaçlar bazen sadece bir kez verilir; fakat çoğu zaman, kısa veya uzun bir süre boyunca sabit aralıklarla sürekli verilirler. Sürekli verilişte etki, doz yanında, **dozlar arasındaki zaman aralığı**na (interval'e) de bağımlıdır; ilacın **dozlamını** oluşturan bu iki öğe ilacın hekim tarafından değiştirilebilen ve alanın durumuna göre ayarlanması gereken özellikleridir.

Farmakolojinin dalları: Farmakolojinin çeşitli dalları vardır. Ancak bu dallar son yıllarda, diğer bilimlerde olduğu gibi o kadar gelişme göstermiş ve içerikleri o kadar çeşitlenmiş ve derinleşmiştir ki bazıları ayrı birer bilim kimliği kazanmışlardır. Bu nedenle, bir yoruma göre, artık farmakolojinin yerini **farmakolojik bilimler** almaktadır. Aşağıdaki ayırımlar, giderek önem kazanan bu yorumu da dikkate alarak değerlendirilmelidir.

Farmakolojinin dallarından en eski ve en kapsamlı ikisinden biri **farmakodinami**dir ("pharmacodynamics"), diğeri ise toksikolojidir. Bazı kaynaklarda farmakoloji ve farmakodinami eş anlamlı olarak kullanılır. Farmakodinami, esas itibariyle, deney hayvanları ve insanlarda ilaçların fizyolojik, biyokimyasal ve patolojik olaylar üzerindeki etkilerinin incelenmesi ile uğraşan farmakoloji dalıdır. İlaçların çeşitli organ ve yapılardaki etkilerinin tümü anlamına gelen etki kalıbının (diğer bir deyişle **etki profili**nin) aydınlatılması, etki yelpazesi ile etki yerlerinin ve etki mekanizmalarının saptanması ve ilacın kimyasal yapısındaki değişiklikler sonucu etki kalıbında meydana gelen değişmelerin (yapı–etki ilişkisinin) belirlenmesi farmakodinaminin çalışma alanına giren ana konuları oluşturur.

Farmakolojinin dallarından bir diğeri **farmakokinetik**'tir ("pharmacokinetics"). Farmakoloji kısaca, ilaç ile vücut arasındaki etkileşmeyi inceleyen bilim alanı diye tanımlanırsa, onun farmakodinami dalının ilacın vücuda ne yaptığını, farmakokinetik dalının ise vücudun ilaca ne yaptığını incelediği söylenebilir. Şöyle ki farmakokinetik, ilaçların vücutta başlarına gelen absorpsiyon (emilim), dağılım, biyotransformasyon (metabolize olma) ve itrah (atılım) olaylarını kantitatif olarak ve özellikle zaman boyutları içinde inceler. Bu olayların kompleks bir fonksiyonu olan ve ilaç kan (veya plazma) düzeyinin zamana göre seyrini gösteren kan veya plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi, ilacın **farmakokinetik profili**ni ortaya koyar.

İlacın etkisinin boyutu ve süresi bakımından önemli olan, onun **etki yerindeki konsantrasyonu**dur; ancak, bu konsantrasyonu ölçmek pratik yönden olanaksız veya zordur. Onun için farmakokinetik incelemelerde etki yerindeki konsantrasyonu yansıtan (başka bir deyişle onun *aynası* olan, fakat *aynısı* olmayan) plazmadaki ilaç konsantrasyonu üzerinden değerlendirme yapılır. Etki yerindeki konsantrasyon ile ilişkili olması nedeniyle ilacın plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi, onun farmakodinamik etki şiddetini ve etkisinin başlama ve devam süresini belirler. Söz konusu eğriyi tanımlamaya ve öngörmeye yarayan modellerin ve matematiksel formüllerin geliştirilmesi de farmakokinetiğin uğraşı alanına girer.

Farmakolojinin diğer bir dalı olan **kemoterapi,** insan vücudunu istila eden bakteri ve diğer mikroorganizmalarla çeşitli parazitlerin yaptığı hastalıkların tedavisi ile uğraşır. Başka bir deyişle, kemoterapi esas olarak ilacın vücuda (konağa) ne yaptığını değil, ona yerleşen konuğa ne yaptığını inceler. Kemoterapide kullanılan ilaçların yani **kemoterapötiklerin** etki yapması istenilen yer, vücut üzerinde değil, fakat istila eden organizma üzerindedir. İyi bir kemoterapötik ilaç, konak üzerinde hiçbir etki yapmaksızın ya da sadece minimum bir etki yaparak hastalık etkeni olan organizmayı vücutta yok edebilmelidir. Oysaki, kemoterapi dışında kullanılan ilaçların, yukarıda belirtildiği gibi, insan vücudunda belirli yerleri etkilemeleri öngörülür. Vücudun herhangi bir kısmı üzerindeki etki yani farmakodinamik etki, kemoterapötik ilaçlarda istenmiyen bir etki sayılır. O halde kemoterapötik ilaçlar bağlamında selektiflik, sadece hastalık etkeni yabancı organizma üzerinde etkili olmaktır.

Toksikoloji sözcük olarak zehir (toksikon) bilimi demektir ve farmakolojinin önemli bir bölümünü oluşturur. Toksikoloji ilaçların ve günlük yaşamımızda veya tarım, endüstri ve diğer uğraşı alanlarında kullanılan kimyasal maddelerin zehirli (toksik) etkilerini inceler. İlaç ile zehir arasindaki fark sanaldır, izafidir. Bütün ilaçların olağan olarak kullanılan miktardan (dozlardan) daha yukarı mik-

tarda kullanılmaları ile zehirlenmeye neden olabilecekleri söylenebilir. Ayrıca, ilaçlar olağan (alışıldık) dozlarda kullanıldıkları zaman bile, istenilen tesirlerine* ilave olarak istenmiyen tesirler de yapabilirler. Bu sonuncu tesirlere **yan tesirler** veya **ters** ("adverse") **etki** ya da ters **reaksiyon** denilir ki onlar da geniş anlamda toksik tesir olarak kabul edilebilirler. Halk arasında ters etkiye "aksi tesir"de denir. Toksik tesir hasta için hoş olmayan, rahatsızlık ve huzursuzluk yaratan, onu işinden alıkoyan, duruma göre hastaneye yatırılmasını gerektiren, bazen hastanın yaşamını tehlikeye sokan ve hatta ölümüne yol açan bir tesirdir. İlaçlar olağan (mutad) dozlarda kullanılmaları halinde bile toksik tesirler oluşturabildiklerine göre ilaçla tedavide daima göz önünde tutulması gereken bir nokta ilaç kullanılması ile sağlanacak yararın aynı zamanda meydana gelebilecek zarara (riske) göre üstünlüğünün (**yarar/risk oranı**nın veya **yarar/risk dengesi**nin) saptanmasıdır. Yabancı dilde bu terimler için "benefit to risk ratio" veya "benefit to risk balance" deyimleri kullanılır. Bu noktadan hareketle, kanser gibi genellikle radikal tedavisi yapılamayan ve "tedavi" edilemeyen, hastanın kesinkes kaybedildiği hastalıklarda, yararı kadar toksik tesiri de oldukça fazla olan ilaçların kullanılması uygun görülebilir. Aynı yaklaşım nezle, migren, dermatitler vb. gibi selim hastalıkların tedavisi için geçerli değildir. Toksik tesir, çoğu kez (fakat her zaman değil) ilacın fazla miktarda alınması nedeniyle etki yerinde farmakodinamik etkisinin şiddetlenmesinin bir sonucudur. Örneğin, bir uyku ilacı ufak dozda alındığında insanda bir sakinleşme veya "uyuşukluk" (drowsiness) meydana getirdiği halde, çok yüksek dozda alındığında sinir sisteminde yaygın ve derin bir inhibisyon yaparak kişiyi komaya sokabilir ve solunum merkezini felcedip kişiyi öldürebilir. Bazen zehirlenme, yüksek dozdaki ilacın, yararlı farmakodinamik etkilerinin şiddetlenmesine ilave olarak, fakat ondan ayrı bir şekilde, vücutta daha başka yapıları ve fonksiyonları etkilemesine bağlı olabilir. Bu son durum vücutta bazı yapı ve fonksiyonların ilaca duyarlılığının diğerlerininkinden daha az olmasına ve onların ilacın dozu yükseldiğinde etkilenmelerine bağlıdır.

Yukarda değinilenlerden anlaşılacağı üzere her ilaç gerçekte bir zehir olarak kabul edilebilir. Bazı ilaçları içeren ham ürünlerin (örneğin Güney Amerika yerlileri tarafından ok zehiri olarak kullanılan kürar adlı bitkisel ekstre gibi) başlangıçta halk arasında zehir olarak kullanıldıkları görülmüş ve daha sonra bunların aktif maddeleri izole edilerek ilaç olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Dar anlamında zehir deyimi, ilaç olarak kullanılamayacak derecede seçiciliği düşük (nonselektif) ve/veya kalıcı etkiye sahip bir kimyasal maddeyi ifade eder. Bunlara örnek olarak tetanus toksini, difteri toksini, tetrodotoksin, siyanürler, pestisidlerin çoğu, dinitrofenol ve fluoroasetik asid ile venomlar verilebilir. Amfibiler, sürüngenler, böcekler ve diğer bazı hayvanlar tarafından salgılanan toksik maddelere venom adı verilir. İlaçlar zehir özelliği gösterebildikleri gibi besin maddesi olan bazı maddeler de (su, sodyum klorür, A vitamini ve D vitamini gibi) fazla miktarda alındıklarında toksik belirtiler meydana getirebilirler.

İlaç olarak kullanılan kimyasal maddelerin çoğu toz halindeki organik katı maddelerdir. Daha önce belirtildiği gibi, ilaçlar insana genellikle, olduğu gibi (örneğin katı bir maddenin toz halinde kaşıkla verilmesi veya yemek üzerine tuzluktan dökülmesi gibi) verilmezler; insana verilebilir hale gelmeleri için ilaçların, tek dozunu veya birçok dozunu bir arada içeren özel farmasötik şekillere (tablet, hap, kapsül, eliksir, oral süspansiyon, süpozituvar, oral solüsyon [şurup veya eliksir vb. gibi)], injeksiyonluk solüsyon içeren ampul veya flakon [viyal] gibi)'sokulmaları gerekir. İlacın, uygun farmasötik şekillere sokulması ile **eczacılık bilim dalların**dan farmasötik teknoloji veya endüstriyel eczacılık uğraşır.

Farmakoloji ile ilgili diğer bir dal **terapötik** veya **tedavi bilimi**'dir. Bu dal, yukarıda sayılan diğer dalların çoğu gibi farmakolojinin dayanağını oluşturmaz, fakat farmakolojinin hastalık tedavisine ve hasta bakımına yönelik diğer tıbbi yaklaşımlara uygulanmasını konu alması nedeniyle onun amacını oluşturur. Bu dala **farmakoterapi** veya **uygulamalı farmakoloji** adı da verilebilir. Bazı kaynaklarda tedavi dalı ile klinik farmakoloji dalı eş anlamlı olarak kullanılır. Bu, aslında yanlış bir yaklaşımdır. **Klinik farmakoloji,** yeni ilaçların bulunmasını ve geliştirilmesini amaçlar; deney hayvanlarında yeterli derecede incelenmiş kimyasal maddelerin normal ve hasta insanlarda denenmesi, izlenmesi, değerlendirilmesi ve karşılaştırılması ile uğraşır. Deney hayvanlarında yapılan tarama ve incelemelerin sonuçlarına dayanarak, kimyasal maddelerin insanlardaki etki kalıbının ve farmakokinetik özelliklerinin öngörülmesi (öngörüsel farmakoloji), pazarlanmış ilaçların güvenlilik yönünden izlenip değerlendirilmesi (farmakovijilans), tedavinin etkililiğine karşı maliyetinin analizi ve diğer farmakoekonomik değerlendirmeler de bu dalın çalışma alanına girer.

ABD'de 1990'larda başlatılan ve insan hücresindeki tüm genlerin (insan genomunun) özelliklerini aydınlatmaya yönelik İnsan Genom Projesinin sona ermesiyle bu projenin bulguları **farmakogenomik** adlı yeni bilim dalının kimlik kazanmasını sağlamıştır. Farmakogenomik, ilaca verilen terapötik ve toksikolojik yanıtın genetik bağlamda moleküler temelinin aydınlatılması, bireylerin genetiğindeki değişkenliğin ilaçlara yanıttaki bireylerarası değişkenliğe yansıması ve genler ve gen ürünleri üzerinde yeni ilaçlar için hedef noktalar bulunması ile uğraşır. **Genombilim** ("genomics") ile yakından ilişkilidir.

İlaçların kaynakları: İlaçlar daha önce belirtildiği gibi sentez suretiyle veya doğal kaynaklardan elde edilirler. İlaç sentezinde kullanılan organik ön maddeleri endüstriyel ölçekte sağlama bakımından petrol ve kömür kaynaklı distilasyon ürünlerinin önemi büyüktür. İlaç elde edilen doğal kaynaklar arasında: (i) bitkiler, (ii) hayvanlar, (iii) mikroorganizmalar ve (iv) madenler (mineraller) bulunur.

Kimya biliminde son yüzelli yılda meydana gelen büyük gelişmeler sayesinde, eskiden doğal kaynaklardan elde edilen ilaçların pek çoğunu **sentez** suretiyle üretmek mümkün olmuştur. Sentezinin mümkün olmasına karşın, bazı ilaçlar, daha ucuza geldiği için, günümüzde de doğal kaynaklardan elde edilmektedirler (tıpta kullanılan insülin türlerinin çoğu gibi). Sentez suretiyle hazırlanan ilaçların sayısı doğal kaynaklardan elde edilenlere göre çok daha fazladır. Yüzelli yıl öncesine kadar hekimlikte kullanılan ilaçların hemen hemen hepsi doğal kaynaklı idi.

Etkili maddeler genellikle **bitkiler**in belirli bir kısmında (özsuyu, yaprak, rizom, kök, tohum veya kabuk gibi) bulunurlar; buralardan ekstraksiyon suretiyle saf madde halinde elde edilirler. Bitkisel kaynaklı etkin maddeler kimyaca, amin grubu içeren bazik maddeler (alkaloidler), sabit yağlar, gomlar, karbonhidratlar, glikozidler ve diğerleri gibi farklı yapılara sahiptirler. Bazen, bitkiden etkili

* İleride 7. Konunun başında etraflı olarak açıklandığı gibi bu Kitapta etki ve tesir terimleri birbiriyle ilişkili, fakat farklı anlamlarda kullanılmıştır.

maddenin saf halde izole edilmesi pratik ve ekonomik bakımdan uygun olmaz; bu takdirde etkili maddeyi standart miktarda içerecek şekilde hazırlanmış bitki kısmı olduğu gibi kullanılır veya çoğu zaman yapıldığı gibi etkili maddeyi konsantre olarak içeren ekstraktif şekiller (ekstre, sıvı ekstre, tentür vb. gibi) hazırlanır. Bu tür preparatlara galenik preparatlar ("galenicals") adı verilir.

Hayvansal kaynaklı ilaçlar da, tıpkı bitkisel kaynaklı ilaçlarda olduğu gibi, ya saf halde elde edilirler, veya konsantre edilmiş etkili madde içeren ekstraktif şekiller halinde hazırlanırlar. Hayvansal kaynaklı ilaçların başlıcaları, başta insülin olmak üzere bazı hormonlar ve enzimlerdir. Bunların üretimi için geniş boyutlu ve ekonomik bir kaynak mezbahalarda kasaplık hayvanların besin değeri olmadığı için atılan organlarıdır.

Çeşitli **mikroorganizmalar** özellikle, antibiyotik ilaçların kaynağını oluştururlar. Az sayıdaki bazı ilaçlar (sodyum klorür, mağnezyum tuzları, potasyum klorür ve kaolin gibi) doğadaki **madenler**den (minerallerden) saflaştırmak suretiyle elde edilirler.

İlaç yapımı için geliştirilen ilginç bir teknoloji, **DNA rekombinasyonu** (recombinant DNA) **teknolojisi**dir. Bu yaklaşımın esası: (i) insan veya deney hayvanında protein veya peptid yapılı belirli bir etkin maddeyi ribozomlarında sentez eden hücrelerden, bu sentezi mRNA'lar aracılığı ile kontrol eden geni çıkarmak, (ii) bunu virus, plazmid ve benzeri vektörlerin (taşıyıcıların) DNA zinciri üzerine "monte" etmek ve sonra (iii) vektörü E. coli gibi çabuk üreyen bir bakterinin veya başka tür bir mikroorganizmanın içine sokmaktan ibarettir; buna **gen klonlama** denilir. Bu şekilde klonlanmış bir mikroorganizmadan üreyen yeni suş büyük hacimli özel kültür ortamlarında sözkonusu maddeyi görece ucuz bir şekilde endüstriyel çapta sentez etmeye başlar. DNA rekombinasyonu teknolojisinin başlangıç maddesi olan özel geni, tersinden giderek elde etmek de mümkündür. Şöyle ki insan hücresinden o genin ekspresyon (transkripsiyon) ürünü olan mRNA izole edilir. Daha sonra mRNA'yı kalıp olarak kullanıp ters (reverse) transkriptaz enzimi ile *tamamlayıcı DNA (cDNA)* yapılır; onu prob olarak kullanılarak hücreden özel gen elde edilir. Bir diğer yöntem baz ardışımına (sequence) göre özel genin sentezle yapılmasıdır. Sözkonusu yöntemle şimdiye kadar çok sayıda, peptid veya glikoprotein yapılı hormon, büyüme fökterleri, benzeri faktörler veya diğer tür endojen etkin maddeler üretilmiştir. Bu şekilde elde edilen **rekombinant biyoteknoloji ürünü ilaçlar**dan (kısa adıyla **"biyofarmasötikler"**den) halen tıbbi kullanıma girmiş olanlar arasında, insan interferonları, interlökinleri, insülini, büyüme hormonu, gonadotropinleri, somatostatini, epidermal büyüme faktörü, eritropoietini ve koloni stimüle edici faktörleri, doku plazminojen aktivatörü, özgül immün globülinleri ve bazı aşılar (immünojenler) bulunur. Biyoteknoloji ürünü ilaçların diğer bir grubu **monoklonal antikor** niteliğindeki ilaçlardır (bunların adlarının sonunda monoclonal antibody deyiminin kısaltılmış şekli olan "mab" soneki bulunur, örneğin rituksumab ve omalizumab gibi). Bunlar vücutta hastalık oluşmasında rol oynayan doğal patojenik peptid ve protein moleküllerini (immünoloji deyimiyle "antijeni") bağlayarak onları inaktif hale getirerek hastalığı tedavi ederler.

İlaçların sınıflandırılması: Farmakolojinin toplu ve özlü bir şekilde anlatımının sağlayacağı pratik yarar ve kolaylıklar gözününe alınarak, farmakolojide ilaçlar çeşitli kriterlere göre sınıflandırılırlar.

Bir kriter, ilaçların **kimyasal yapısıdır**. Genellikle kimyasal yapı ile farmakolojik etki arasında yakın bir ilişki vardır. Bu bakımdan belirli bir yapıdan türeyen ilaçlar genellikle belirli bir ortak etki profilini gösterirler. Bundan dolayı ilaçlar ortak kimyasal yapıya göre gruplandırılabilirler (kolin esterleri, organik nitratlar, organik fosfatlar, fenotiazin türevleri ve sübstitüe benzamid türevleri, tetrasiklinler, beta-laktam antibiyotikler gibi).

İkinci kriter, ilaçların **etki yeri**dir. Örneğin otonom sinir sistemini ve onun innerve ettiği efektör hücreleri etkileyen ilaçlara otonom sinir sistemi ilaçları veya kısaca otonomik ilaçlar adı verilir. Aynı şekilde, eritrositlerin yapım yeri olan kemik iliğini ve buradaki hematopoiez olayını etkileyen ilaçlara hematopoietik ilaçlar ve kalbi etkileyen ilaçlara kalp ilaçları adı verilir.

İlaçların sınıflandırılmasında üçüncü kriter, **ilaçların kullanıldığı klinik durumlar** ve **kullanılma amaçlarıdır**. Uygulamada yararlı olmasından ve kullanıldığı hastalıkları anımsatmasından dolayı, böyle bir sınıflandırma, hekimlikte ve ilaç öğretiminde oldukça sık kullanılır. Bu tip sınıflandırmaya ait birkaç örnek verilecektir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlara antihipertansif ilaçlar adı verilir. Ateş (pirezis) denilen durumda yükselmiş olan vücut sıcaklığını düşürmek için kullanılan ilaçlar antipiretik ilaçlar, bulantı ve kusmaya (emezis'e) karşı kullanılan ilaçlar antiemetik ilaçlar, öksürüğe karşı kullanılan ilaçlar antitusif (fransızcada öksürük anlamına gelen toux [tu] sözcüğünden gelir) ilaçlar ve diyareye karşı kullanılanlar antidiyareik ilaçlar başlıkları altında sınıflandırılırlar. İlaçların kullanılma amaçlarının da sınıflandırmaya temel oluşturmasına ilişkin örnekler şunlardır: ağrı kesmek için kullanılan ilaçlar analjezikler (analjezi, ağrı duyumsamama demektir), diürez (idrar hacminde artma) yapmak için kullanılan "idrar söktürücü" ilaçlar diüretikler, cerrahi girişime elverişli tam bir duyusuzluk durumu oluşturmak için kullanılan ilaçlar genel anestezikler başlığı altında sınıflandırılırlar.

Çeşitli biçimlerde yapılan sınıflandırma sonucu ortaya çıkan ilaç grupları öğrencilere anlatılırken, pratik nedenlerden ötürü bu grubu temsil eden ve en fazla tanınmış olan bir tek ilaçtan ayrıntılı olarak söz etmek, diğerlerinin ise bundan ayrılan kalitatif ve kantitatif farklarını belirtmek adet olmuştur. Bu duruma göre grubu temsil eden ilaç bir **prototip** oluşturmaktadır. Örneğin atropin parasempatolitik ilaçların, adrenalin ise sempatomimetik ilaçların prototipidir. Bir ilaç sınıfındaki ilaçların ortak etkilerine **"sınıf etkisi"** (class effect) denilir.

İlaçların adları: Belirli bir ilacın en az üç türlü adı bulunur:

(i) Genel ad (jenerik ad): Tıp, eczacılık ve sağlıkla ilgili diğer alanlarda ilaçlarla ilgili etkinliklerde, ilaçlarla ilgili öğretimde ve bilimsel yayınlarda, ülke düzeyinde ve uluslararası düzeyde iletişimin kolaylaştırılması ve standartlaştırılması ve böylece yanlışlık ya da yanılmaların önlenmesi amacıyla ilaçların esas olarak **genel adı** kullanılır. Buna **sahipsiz** (nonproprietary) **ad** da denilir. Belirli bir genel adı olan ilacın piyasada, herbirinin ayrı adları olan az veya çok sayıda ilaç ürünleri (**preparatları** veya **müstahzarları**) vardır. Reçete yazarken, pratik nedenlerle çoğu zaman müstahzar adının kullanıldığı görülmektedir.

Genel etkinliklerde ilaçların müstahzar adları üzerinden işlem yapılırsa veya ilaç, müstahzar adlarından biri ile öğretilirse, ilgili kişilerin birbirlerini anlamasında ortaya çıkacak zorluk, karışıklık ve tereddüt hali kolayca tahmin edilebilir. İlaçların genel adlarının dünya çapında standardizasyonu Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) çabasıyla sağlanmaktadır.

(ii) Sahipli ad (marka, ticari ad veya ürün ya da müstahzar adı): İlacı ilk kez bulan (innovatör/yenilikçi) firmanın veya o ilacı içeren müstahzarları üreten diğer firmaların kendi ürünlerine verdikleri özel addır. Tek bir ilacın genellikle çok sayıda müstahzarları bulunduğundan o oranda çok ticari adları vardır. Birçok ülkede ilaç pazarlayan çok-uluslu ilaç firmaları, bazen aynı ilacı içeren müstahzarlarını bu ülkelerde farklı adlarla piyasaya çıkarmış olabilirler. Çeşitli ülkelerin, mevcut müstahzarlarını sınıflandırılmış halde gösteren ilaç formülerleri veya kılavuzları ya da rehberleri vardır. İlacın genel adını bilen bir öğrenci veya sağlık mesleği mensubu onu içeren müstahzarların adını bu yayınlardan kolayca bulabilir. Bu Kitapta ilaçlar genel adları ile okuyucuya sunulmuşlardır; ancak, onların farmakolojisi ile ilgili bölümlerin arkasına onları içeren Türkiye'de pazarlanmış müstahzarların kısa bir listesi konulmuş ve her bir müstahzarın var olan farmasötik şekilleri, onların yitilikleri (farmasötik şekil içindeki etkin madde miktarı, "strength") ve ambalajları (kutuları) içindeki katı farmasötik şekillerin sayısı (ambalajın kaçlığı) ya da ilaç sıvı şekildeyse hacmi, o müstahzar reçetelenirken dikkate alınması için belirtilmiştir. Yer kısıtlılığı nedeniyle listeye bütün müstahzarlar dahil edilmemiştir. Reçete yazarken başvuru için kapsamlı ve eğitici bir kaynak iki yılda bir yinelenen TİK-6 Türkiye İlaç ve Tedavi Kılavuzu 2011-12 Formüleri'dir (Kayaalp, 2011).

Kimyasal ad: Uluslararası Kimya Birliğinin (IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry) saptadığı nomenklatür kurallarına göre verilen ve kimyasal yapıyı tanımlayan addır. Genellikle uzun ve kompleks olduğundan tıpta ve eczacılıkta kullanılması pratik değildir.

Yeni ilaç geliştirme

Tıbbın henüz karşılanmamış tedavi aracı gereksinimini karşılamak için veya daha iyi (daha etkili ve/veya daha güvenli) bir ilaç bulmak için ilaç üreticileri ve diğer araştırma kuruluşları sürekli çaba gösterirler. Üretici kuruluşların laboratuvarlarında her yıl binlerce yeni madde sentez edilir ve ayrıca doğal kaynaklardan madde üretilmeye çalışılır. Sentez sırasında, gelecekteki ilacın vücutta etkilemesi öngörülen hedef işlevsel molekül yapısının (enzim, reseptör ve benzeri fonksiyonel makromoleküller gibi) veya biyolojik mekanizmanın moleküler özelliklerine göre "biçilmiş" (tailored) ilaç molekülü tasarımına ve ilacın molekül yapısı ile etkisi arasındaki ilişkiye ("yapı–etki ilişkisi") elverdiğince önem verilir.

Sentez edilen veya doğal kaynaklardan çıkarılan maddeler ya da rekombinant ürünler önce **tarama testler**inden geçirilir. Bu dönemde, geliştirilen ilacın öngörülen terapötik etkisine uyan temel etkilerini veya toksisitesini ortaya koyan basit in vitro deney sistemleri veya **tarama modelleri** kullanılır. Uygun görülen maddeler sonra in vivo deney hayvanı modellerinde, başka bir deyişle, varsa, hayvanlardaki "hastalık modellerinde", öngörülen etki bakımından etraflı şekilde incelenir. Aynı zamanda maddenin toksisitesi, terapötik indeksi ve farmakokinetik özellikleri deney hayvanlarında etraflı olarak değerlendirilir.

Bu **klinik–öncesi incelemeler**de etkili ve geliştirme amacına uygun bulunan ve toksisitesinin düşük oluşu nedeniyle güvenli gözüken maddelerin insanda **klinik deneme**lerinin ("clinical trial") yapılması için protokol hazırlanır; protokol insanda denemeye başlayabilmek için kurumsal veya bölgesel "araştırma etik kurulları"nın ve genellikle resmi ilaç düzenleme makamının ("regulatory authority") değerlendirme ve onayına sunulur; bu makam Türkiye'de Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğüdür. Bu aşamaya gelmiş olan ilaç adayı madde, "yeni araştırma ilacı" ("new investigational drug") adını alır. Araştırma onayı alındıktan sonra klinik denemenin **faz I**'i başlar; ilacın her bir fazda başarılı ve elverişli bulunması koşuluyla faz I'i faz II ve faz III denemeleri izler. Yeni araştırma ilacı, bu fazlardan birinde elverişsiz, yetersiz veya riskli bulunmuşsa denemeye son verilir, ilaç adayı molekül ileride ilaç olma şansını kaybeder.

Faz I incelemeleri ilacın türüne göre değişmek üzere 20–80 kadar, genellikle **sağlıklı** gönüllü **öznelerde** ("subject", denek) yapılır. Bu fazda ilaç artan dozlarda verilerek insanın deneme konusu araştırma ilacına dayancı/toleransı, başka bir deyimle dayanabilirliği (veya ilacın dayanılabilirliği/tolerabilitesi), ilacın güvenliliği, güvenli doz aralığı, insandaki farmakokinetiği ve plazma düzeyi ile farmakodinamik etki arasındaki ilişki (farmakokinetik/farmakodinamik ilişki, FK/FD ilişkisi) saptanır.

Faz II denemeler kısıtlı sayıda (genellikle 150-300 kadar) ilacın geliştirilme hedefi olan hastalığı bulunan **hastalarda** yapılır. İlacın optimal dozu ve terapötik doz aralığı, terapötik etkisinin derecesi ve yan tesir profili saptanır.

Faz III denemeleri çok sayıda hastada, yeni araştırma ilacının terapötik etkililiğini çoğu zaman, aynı hastalıkta eskiden beri kullanılan yerleşmiş ilaç karşısında ve bazen de ilaç içermeyen fakat ilacın farmasötik şeklinin görünüşünü aynen taklit eden bir ürün olan **plasebo** karşısında değerlendirmek, yarar/zarar oranını saptamak ve onu yerleşmiş ilaçlarla bu iki kriter açısından karşılaştırmak amacıyla yapılır. Bu fazdaki çalışmalar için gereken ve protokoldaki seçme ölçütlerine uyan çok sayıda (genellikle binlerce) hasta, öngörülen süre boyunca ilaç verilerek genellikle 2–3 yıl içinde bir hastanede, hatta bu kadar hasta bir ülkede bulunamayacağından aynı protokola göre birçok tıp merkezinde "çok–merkezli", genellikle birçok ülkeyi kapsayan "çok–uluslu", eşgüdümlü denemeler yapılır. Klinik deneme için en çok kullanılan deneme tekniği, ileride açıklanan **rastgellenmiş kontrollu denemeler** (RKD/RCT, randomized controlled trials)'dır.

Faz III denemelerinde uygun bulunan yeni araştırma ilacının ülkenin ilaç ve tıbbi cihaz düzenleme makamı ("regulatory authority") tarafından **ruhsatlandırılması** (lisans verilmesi, "licensing/registration") ve/veya pazarlama yetkisi (marketing authorisation) verilmesi için başvuru dosyası hazırlanarak bu makamdan (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve eski adı, İlaç Genel Eczacılık Müdürlüğü) istemde bulunulur, özel deyimiyle **ruhsat başvurusu** yapılır. Bu dosyaya yeni araştırma ilacının klinik–öncesi inceleme döneminde ve klinik deneme dönemlerinde elde edilen bütün araştırma verileri konulur. Dosyanın düzenlenmesi, AB normlarına uygun olması için 2004'ten beri **Ortak Teknik Belge** (OTB/CTD, Common Technical Document) **formatı**na göre yapılmaktadır. Ruhsat başvurusu yapıldıktan sonra faz III denemeler devam edebilir. Bu nedenle faz III iki alt–döneme ayrılır; bu fazın ruhsat başvurusu yapılana kadar geçen kısmına faz IIIa ve **ruhsat başvurusu** yapılması ile ruhsat alma arasında kalan kısmına faz IIIb denilir. Başvurusu onaylanıp ruhsat alan ilaç, ilaç-ürünü ("drug product"), diğer adıyla müstahzar şeklinde, eczaneler aracılığı ile tıbbi kullanıma sunulur (pazarlanır); bunun için ilaç ürünün ruhsatının alınmasından sonra **pazarlama izni'nin/yetkisi**nin alınması da gerekir.

Faz II ve III denemeler sırasında yeni araştırma ilacının terapötik etkililiği ve güvenliliği (yan tesirleri), yukarıda belirtildiği gibi, genellikle yerleşmiş bir ilaçla ve/veya plaseboyla karşılaştırmak suretiyle **kontrollu** olarak saptanır. Kontrollu çalışmalarda rastgelleme (randomisation) yöntemi ile oluşturulmuş iki hasta grubundan hasta grubu-

na yeni araştırma ilacı ve diğer gruba yerleşmiş ilaç veya plasebo verilir. Bu çalışmalarda **paralel inceleme, çapraz–geçişli inceleme** ve diğer inceleme teknikleri kullanılır. Hastaların gruplara **rastgelleme** ("randomization") suretiyle yerleştirilmesi **seçme yanlılığını** ("bias") önlemek bakımından önemlidir. Diğer bir yanlılık türü **değerlendirme yanlılığıdır**; bunu ortadan kaldırmak için tedaviyi değerlendiren hekimin ve ilacı alan hastanın araştırma ilacını mı, yoksa plasebo veya yerleşmiş ilacı mı aldığını bilmemesi gerekir. Bu değerlendirme yaklaşımına **çift–kör** (double–blind) veya çift maskeleme **yöntemi** adı verilir.

Ruhsatlandırılıp pazarlanmış ve hekimler tarafından reçetelenmeye başlanmış ilaçların, daha önceki fazlarda olduğu gibi seçilerek ayıklanmış ve görece kısıtlı sayıda hastalarda değil de **rutin tıbbi kullanım ("gerçek yaşam") koşulları altında** klinik etkililik ("efficacy", efikasite) ve yan tesirleri (ters ilaç reaksiyonları) yani güvenlilik ("safety") bakımından izlenmesi (**pazarlama-sonrası gözetim/sürveyans çalışması**) gerekir. Ayrıca ilacın klinik etkililik, yan tesir profili ve farmakoekonomi (maliyet etkililiği gibi) açılarından aynı indikasyonlarda kullanılan diğer ilaçlarla karşılaştırılmasına yönelik denemeler ve epidemiyolojik çalışmalar yapılır. İlaç ürününün ruhsatının alınmasından sonra yapılan bütün bu tür denemelere ve gözlemsel çalışmalara **faz IV çalışmaları** denilir.

İlaç tıbbi kullanıma sunulduktan sonra, onun daha başka indikasyonlarda veya yüksek dozda veya daha önce incelenmemiş bir yaş grubunda (çocuklar ve yaşlılarda) ya da yeni bir veriliş yolundan (örneğin parenteral veriş) bu yola uyan farmasötik şekilde ya da eliminasyon organları bozuk olanlarda denenmesi çoğu ilaç için gerekir. Böyle durumlarda, bu amaçlara kısıtlı faz III denemeleri yapılır; hatta bu faz III denemelerin yapılabilmesi için gerekiyorsa, ilaç yeniden faz II düzeyindeki kısıtlı çalışmalara tabi tutulur.

Yeni geliştirilen "yenilikçi" veya "innovatif" bir ilacın faz III ile sona eren denemeleri, genellikle 6-10 yıl alır ve yaklaşık 250–500 milyon dolarlık, bazı ilaçlarla daha da fazla bir masraf gerektirir. Yenilikçi bir ilacın **pazarlanma hakkı,** belirli süreler için **patent, veri koruma** ("data protection") ve **veri tekellenmişliği** (münhasiriyet/"data exclusivity") gibi hukuksal yöntemlerle **koruma altına alınmıştır;** bu süre esnasında, koruma altındaki ilacı içeren ürünler başka firmalar tarafından üretilip pazarlanamaz. Türkiyede ilaç bağlamında patentleme uygulaması 1.01.1999'dan itibaren yürürlüğe girmiştir.

Yeni ilaçların geliştirilmesi, denenmesi ve müstahzar şekline getirilmesi ile ilgili daha ayrıntılı bilgi, "Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler adlı kitapta (Kayaalp, 2008) bulunabilir.

İlaç ürünleri (müstahzarları), eşdeğerlikleri, jenerik ilaçlar ve geri ödeme

İlaçların bir üretici kuruluş tarafından standart bir formülasyona göre belirli bir farmasötik şekle sokularak büyük ölçekte üretilen, özel olarak ambalajlanıp onu benzer ürünlerden ayırt ettirmek için üreticinin koyduğu özel bir ad altında pazarlanmış endüstriyel ürün şekline yukarıda değinildiği gibi o ilacın, **ürünü/müstahzarı** (başka bir adıyla **preparatı** veya preparasyonu) denilir. Eczanelerde satılan ilaçların tama yakını genellikle müstahzar halindedir.

Müstahzarlar her ne kadar tek bir ad taşırlarsa da onların yarıya yakın bir kısmı birden fazla ilaç içerir, başka bir deyişle ilaç, benzer etkili başka bir ilaçla kombine edilmiştir. Hekimin bu noktayı hatırda tutması ve reçeteleyeceği her bir kombine müstahzarın farmasötik şeklinde kaç ilaç olduğunu, bunların neler olduğunu ve her birinin miktarını bilmesi gerekir. Bunlara **sabit doz–oranlı** ("fixed-ratio") **ilaç kombinasyonları** denilir.

Serbest piyasa ekonomisi uygulayan Türkiye gibi ülkelerde belirli bir ilacı veya ilaç kombinasyonunu içeren, farklı üretici firmalar tarafından yapılmış, adı farklı genellikle birçok müstahzar vardır. Sık kullanılan, cirosu yüksek ve üreticisi bakımından ticari çekiciliği fazla olan ve patent süresi bitmiş belirli bir ilacı aynı miktarda içeren müstahzarların sayısı (ağrı kesici parasetamol, antihistaminik, antihipertansif ve bazı antibiyotik müstahzarları gibi) Türkiye'de 10'u, bazıları yirmiyi geçer. Bunlara **jenerik müstahzarlar** veya daha resmi bir adla **çoklu-kaynaklı ("multi-source") ilaç ürünleri** denilir. Bunlara firmalar açısından "me too" (benim de olsun) ilaç adı verilir.

Aynı ilacı veya ilaç kombinasyonunu içeren müstahzarlar reçetelenirken, onların **eşdeğer olup olmadıkları** dikkate alınmalıdır.

Üç türlü eşdeğerlik* ayırt edilir: **(i) Farmasötik eşdeğerlik:** İki farklı müstahzar, aynı etkin maddenin veya maddelerin (ilaçların) aynı molar miktarını, aynı veya karşılaştırılabilir standartlara uyan (örneğin tablet ve kapsül ya da ampul ve flakon/viyal gibi) farmasötik şekiller içinde içermesi halinde farmasötik eşdeğerdir. **(ii) Biyoeşdeğerlik,** farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın, aynı molar dozda verilişinden sonra **biyoyararlanımlarının** (absorpsiyon hızı ve derecesi boyutlarıyla) ve böylece **terapötik etkilerinin,** hem **etkililik** ("efficacy") hem de **güvenlilik** ("safety") bakımından aynı olmasını sağlayacak derecede **benzer olmasıdır. Biyoeşdeğerliğin klinik bakımdan önemi** fazladır; çünkü hekimin üzerinde özellikle durduğu nokta olan, aynı ilacın farklı müstahzarlarının terapötik eşdeğer olmasının, aşağıda açıklandığı gibi, temel koşulu biyoeşdeğerliktir. Biyoeşdeğerlik çalışmalarının hedefi jenerik ilaç ürününün, o ilacı ilk kez geliştiren, en kapsamlı şekilde araştırdıktan sonra, Sağlık Bakanlığına özel deyimiyle "tam dosya" ile başvuran pazarlayan yenilikçi ilaç firmasının **orijinal,** diğer adıyla **yenilikçi (innovatif) ürünü** ile biyoeşdeğer olduğunun kanıtlanmasıdır. Bu kanıtlama yapılmadan jenerik ilaç ürününün pazarlanmasına izin verilmez. Farmasötik eşdeğer olan her bir jenerik ürünün, orijinal ürün ile biyoeşdeğer olduğu için kendi aralarında da biyoeşdeğer oldukları kabul edilir. Orijinal ürüne biyoeşdeğerlik araştırmaları bağlamında **referans ürün** adı da verilir. Uygulandığı yerden fiziksel değişime uğramadan emilen ürünler için (oral veya injeksiyonluk sulu solüsyon şeklindeki ürünler gibi) biyoeşdeğerliğin kanıtlanması istenmez. **(iii) Terapötik eşdeğerlik:** Bir müstahzarın, etkililiği ve güvenliliği daha önce saptanmış olan başka bir müstahzar (referans müstahzar) ile önşart olarak aynı etkin maddeyi (ilacı veya terapötik molekül kısmını/"moiety") içermesi, farmasötik eşdeğer ve biyoeşdeğer olması ve böylece aynı etkililik ile güvenliliği klinik olarak göstermesi halidir. Farmasötik bakımdan eşdeğer olan iki müstahzarın terapötik eşdeğerliğini kanıtlamak, biyoeşdeğerliğini kanıtlamaya göre çok daha zordur; çünkü genellikle çok daha fazla sayıdaki hasta üzerinde, uzun

* Bazı meslektaşlarımız eşdeğerlik yerine eşdeğerlilik (örneğin biyoeşdeğerlik yerine biyodeğerlilik) demektedir. Bu Türkçe hatasından sakınmak gerekir; çünkü eşdeğer sözcüğü gramer bakımından isim değil sıfattır ve sonuna -li sonekiyle tekrar sıfat yapmaya çalışmak gereksiz bir hatadır. Eşdeğer sıfatı sonuna -lik soneki eklenerek doğrudan isim şekline getirilir.

süreli, çok yönlü etraflı klinik denemeler yapılmasını ve görece çok fazla masraf ve emeği gerektirir. Aslında pratik bakımdan terapötik eşdeğerlik çalışması yapılmasının her zaman gereği de yoktur. Bu nedenle **terapötik eşdeğerliğin göstergesi** veya **yerini tutucusu olarak** çoğu zaman biyoeşdeğerlik esas alınır ve farmasötik eşdeğer olan iki ilaç-ürünü biyoeşdeğer ise, aynı zamanda terapötik eşdeğer olduğu kabul edilir ve hastalıkların tedavisinde **birbirinin yerini tutabilir** ve biri yerine diğeri kullanılabilir.

İlaçların biyoyararlanımlarının incelenmesi ve ilaç müstahzarlarının (ilaç-ürünlerinin) biyoeşdeğerliğinin değerlendirilmesi ile ilgili ayrıntılı bilgi, Kayaalp, 2008 içinde 21. ve 22. Konularında bulunabilir.

Yukarıdaki tanımlarda ilaçların **molar miktarları** üzerinde durulmuştur. Bunun nedeni ilacın, yani aktif maddenin veya düzenleme kılavuzlarındaki adıyla "ilaç maddesinin ("drug substance") farklı müstahzarlarında farklı tuzlar veya esterler halinde bulunabilmesi ve bunların molekülünde aktif ilaç molekülü yanında bulunan inaktif tuz veya ester oluşturan kısmın (örneğin hidroklorür, metilsülfat veya tartrat kısımları gibi) farklı molekül ağırlığına sahip olmasıdır. İlacın bunlarla birleşmiş etkin kısmının molar ağırlığı değil de mg cinsinden toplam ağırlığı miktar eşitliği için esas alınırsa, etkin ilaç kısmının bu eşit miktarlar içindeki değeri farklı olur. Örneğin kodein fosfatın 10 mg'ı içinde 7.5 mg kodein, kodein sülfatın 10 mg'ı içinde ise 4.2 mg kodein bulunur; geri kalan miktar (sırasıyla 2.5 mg ve 5.8 mg), etkisiz fosfat ve sülfat kısmına aittir. Farklı kodein tuzlarının, aynı molar miktarları içindeki kodein miktarı aynıdır fakat tuzun mg cinsinden miktarı farklıdır.

Bazen aynı hastalığın tedavisinde farklı farmakolojik nitelikte olan ve farklı mekanizmalarla terapötik etki yapan ilaçlar veya ilaç grupları kullanılır. Bunlar için eşdeğerlik anlamına gelen bir deyim kullanılmaz. Bunlara **terapötik alternatifler** denilir; örneğin hipertansiyon tedavisinde kullanılan diüretikler, beta-blokörler, ADE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri ve benzerleri gibi.

Jenerik İlaçlar: Yeni bir ilaç (başka bir deyişle yeni bir molekül) içeren ilaç ürünü onu geliştiren ilaç firması (innovatör/yenilikçi firma) tarafından ilaç bazında, yukarıda kısaca değinildiği gibi, belirli bir süre **patent** koruması altına alınır. Böyle bir müstahzara, yukarıda açıklandığı gibi uygulamada **innovatif veya orijinal ilaç** ya da **referans ilaç** gibi adlar verilir. Bu patent süresi içinde ilaç üreticisi başka firmalar o ilacı içeren herhangi bir müstahzarı yapamaz ve pazarlayamaz. Patent süresi sona erdikten sonra ilacın hukuken korunma süresi son yıllarda **veri koruma** (data protection), veri tekellenmişliği/veri mühasiriyeti (data exclusivity) ve **pazarlama koruma** (marketing protection) süreçleri ile daha uzatılmıştır. Patent koruması yirmi yıl ise de patent, yeni ilacın daha klinik-öncesi incelemeleri başlarken alındığından bu sürenin büyük kısmı ilaç daha pazarlanmadan önce, klinik-öncesi araştırmalar ve klinik denemeler sırasında tüketilmiş olabilir. Veri koruma AB'de patentin bittiği tarihten başlayarak 8 yıldır (Türkiye'de 6 yıl); pazarlama koruma ise aynı tarihten başlayarak 10 yıldır yani AB'de veri korumanın 2 yıl ötesine kadar uzanır; Türkiye bu ikinci tür korumayı halen uygulamaz. Bu koruma süresi içinde de başka üreticiler o ilacı pazarlamak için ilgili makama başvuramaz, dolayısıyla onun farmasötik eşdeğerlerini veya başka türlü benzerlerini üretemez.

Koruma süreleri bittikten sonra orijinal ilacın benzerleri yapılıp pazarlanabilir. Bu benzer ilaçların fiyatı, orijinal ilacınkinden genellikle daha düşüktür. Benzer ilaçların büyük bir kısmı, orijinal ilacın tıbbi kullanımda yerini tutabilen **jenerik ilaç müstahzarlarıdır**. Jenerik ilaç (daha doğrusu jenerik müstahzar/ilaç-ürünü) aşağıdaki şekilde tanımlanır: Aktif madde veya maddeler bakımından orijinal ilaç ürünü ile aynı nitel ve nicel bileşime sahip olan, aynı veya benzer (tablet ve kapsül gibi) farmasötik şekilde bulunan ve gereken durumlarda uygun karşılaştırmalı ("comparative") biyoyararlanım çalışmaları ile biyoeşdeğer olduğu gösterilmiş bir ilaç ürünüdür. Başka bir deyişle jenerik ilaç ürünü, orijinal ilaç ürününün gereken durumlarda biyoeşdeğerliği kanıtlanmış farmasötik eşdeğerleridir.

Jenerik ilaç terimi, AB tarafından daha önceki yıllarda tanımı yapılmış olan ve Kitabın 10. Baskısında (bkz.s.7) açıklanan "esas olarak benzeşen" müstahzarlar (ilaç ürünleri) teriminin yerini almıştır.

Farmasötik eşdeğer olan müstahzarların biyoeşdeğerliğini kanıtlama için sağlam gönüllülerde yapılan çalışmalarda karşılaştırma tabanı veya özel deyimiyle referans olarak yukarıda değinildiği gibi genellikle orijinal ilaç ürünü kullanılır.

Farmasötik bakımdan eşdeğer ilaç ürünlerinin **birbirinin yerini tutabilirliği,** reçete yazan hekim, reçeteyi "yapan" eczacı, halk sağlığı, hastaların ilaca güvenci ve ulusal düzeyde toplumun ilaç gereksinimini karşılama politikası ve geri-ödeme kuruluşları açısından da önemli bir konudur.

Geri ödeme: Türkiyede geri-ödeme kuruluşlarının başında, kurumsal sağlık güvencesi sağlayan resmi kuruluşlar ve daha sonra özel sağlık sigortası firmaları gelir. Bazı ülkelerde (ABD gibi) özel sağlık sigortası firmaları iş hacimleri yani sigortaladıkları kişi sayısı bakımından resmi kuruluşların önünde yer alır; Türkiyede durum tersinedir. Türkiyede eczanelerden alınan ilaçların yaklaşık %70'inin bedeli, hastanın katkı payı (%10 veya %20) düşüldükten sonra, hasta yerine, sağlık güvencesi sağlayan resmi kuruluşlar veya özel sigortalar tarafından eczanelere ödenir; bu ödeme sistemine geri-ödeme ("reimbursement") adı verilir. Bu kuruluşlar ilaç dışındaki sağlık bakım masraflarını da karşılarlar. Özel sigortalar hastadan katkı payı istemeyebilir.

Devletin kurumsal sağlık güvencesi altındaki nüfus kesimi (toplam olarak Türkiye nüfusunun yaklaşık %71'i) ve bunlara güvence sağlayan kuruluşlar (başka bir deyişle geri-ödeme kuruluşları) şunlardır:

(i) Sağlık bakım masrafları çalıştığı kuruluşlarca (dolayısıyla Maliye Bakanlığınca) ödenen devlet memurları,

(ii) Emekli Sandığına bağlı memur emeklileri,

(iii) Masrafları Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) tarafından ödenen resmi ve özel işyerlerinde çalışan işçiler veya işçi statüsündeki personel ile bunların emekli olanları,

(iv) Bağkur sistemine bağlı (masrafları Bağkur tarafından ödenen) serbest meslek mensupları ve emeklileri,

(v) "Yeşil kart" taşıyan ve sağlık bakım masrafları Sağlık Bakanlığınca ödenen yoksullar,

(vi) Bütün bu kategorilere giren çalışanların ve emeklilerin bakmakla yükümlü oldukları aile bireyleri.

Türkiye'de çalışanların ve emekliler ile bunların bakmakla yükümlü oldukları aile bireylerinin ilaç, tıbbi malzeme ve diğer sağlık bakım masraflarını karşılayan Emekli Sandığı Genel Müdürlüğü, Sosyal Sigortalar ve Bağkur Genel Müdürlükleri artık **Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)** çatısı altında bir araya toplanmışlardır ve yukarıdaki altı kategoriye ayrılan ödemelerin hepsi adı geçen kuruluşlar yerine artık tek elden SGK tarafından yapılmaktadır.

2. Konu
İLAÇLARIN BİYOLOJİK MEMBRANLARDAN GEÇİŞİ VE ABSORPSİYON OLAYI

Giriş • Absorpsiyonun hızı • Membranlardan geçişle ilgili olaylar • İlaçların iyonizasyonu • Absorpsiyon sürecinin kinetiği • Birinci derece kinetiği • Sıfır derece kinetiği • Michaelis-Menten kinetiği • Mide-barsak kanalından absorpsiyonun kinetiği • k_a'nın hesaplanması • Wagner-Nelson yöntemi

İlaçların belirli bir organı veya dokuyu etkiliyebilmeleri için o **etki yerine** belirli bir konsantrasyon eşiğini aşacak miktarda ulaşmaları gerekir. Etki yerine ulaşımın ilk kademesini ilacın, vücuda **uygulandığı** yerden (örneğin ağızdan yutulduktan sonra içine girdiği mide-barsak boşluğundan) **absorpsiyonu yani emilmesi,** ikinci kademesini ise ilacın dolaşan kandan dokulara dağılımı oluşturur. Farmakolojideki anlamı ile absorpsiyon, ilaçların uygulandıkları yerlerden kan dolaşımına geçmeleri şeklinde tanımlanabilir. Absorpsiyon ve dağılım esas itibariyle ilaçların çeşitli hücre tabakalarını (mide-barsak epitel tabakası ve kapiler damarlarının endotel tabakası gibi) ve bunların içinde yer alan hücrelerin hücre membranlarını geçmesi olayıdır.

Doku içine verilişte (örneğin injeksiyonla) absorpsiyon için aşılması gereken engel, uygulandığı dokudaki kapilerlerin endotel tabakasıdır. Vücut boşluklarına (gastrointestinal kanal, ağız ve burun boşluğu, trakeobronşial kanal ve periton gibi) ilaç verilişi halinde, damarların endotelyumundan önce müköz veya seröz membranın epitel tabakasının aşılması gerekir. İlaçların damar içine verilişi halinde yukardaki tanıma göre bir absorpsiyon olayından söz edilmez. Bu durumda ilaç injektör iğnesinin ucundan çıkar çıkmaz absorbe edilmiş olmaktadır.

Absorpsiyonun hızı: Absorpsiyon olayının hızı yani birim zaman zarfında absorbe edilen ilaç miktarı ilaçla ilgili bazı faktörlere ve veriliş yeri ile ilgili bazı biyolojik faktörlere bağlıdır.

1. İlaçla ilgili faktörler: Bunların başlıcaları dört grupta toplanabilir:

(i) **İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri:** İlaçların çoğu pasif difüzyon olayı ile absorbe edilirler (bkz.s. 9). İlaç moleküllerinin bu olayla hücre tabakalarını aşmasında iki fizikokimyasal özellik önemlidir: (a) **Molekül büyüklüğü:** Molekülü cüsseli olan ilaçların absorpsiyon hızı, ufak moleküllü ilaçlara göre genellikle daha yavaştır. Bazen, ilaç yapımı sırasında, ufak moleküllü ve görece kolay absorbe edilen bir ilaç, bir inert madde ile kimyasal olarak birleştirilerek absorpsiyonu yavaşlatılır. Bu işlem çoğu zaman doku içine (örneğin intramüsküler yani kas içine) verilen ilacın etki süresini uzatmak için yapılır (bazı ilaçların özellikle belirli hormonal ilaçların dekanoat, enantat, siklopentilpropionat yani sipionat, sikloheksilpropionat, izoheksanoat esterlerini yapmak gibi). Bu ester türevleri kas içine injekte edildiklerinde oradan yavaş veya çok yavaş absorbe edilirler; absorbe edilen moleküller dolaşan kanda ve karaciğerde hidrolize uğrarlar ve böylece serbest kalan ilaç molekülleri etki yerine ulaşır. (b) **Lipofilik:** Lipofilik oluşun yani ilacın hücre membranının lipid ortamında çözünme eğiliminin ölçüsü **lipid/su partisyon katsayısıdır.** Bu; denge halinde, yağ fazında çözünen ilaç konsantrasyonunun su fazında çözünen ilaç konsantrasyonuna oranıdır. İlacın lipid/su partisyon katsayısı ne kadar büyükse hücre membranından difüzyon ve dolayısıyla absorpsiyon hızı o kadar fazladır. Açıklanan iki özellik **ilacın geçirilgenliğini** (drug "permeability") belirler. İlaçların lipid/su partisyon katsayısı, onları, su ve oktanol veya zeytinyağından ibaret iki fazlı bir sistem içinde denge olana kadar çalkalayıp çözerek saptanabilir. Sulu fazın pH'sinin vücut sıvılarının pH'sine yani 7.4'e eşit olması gerekir. Bundan sonraki kısımda açıklandığı gibi ilaçlar sulu ortamda iyonize ve iyonize–olmamış iki fraksiyon halinde bulunurlar. Bunlar birbiri ile denge halindedir. Lipofilik olan fraksiyon, esas itibariyle iyonize–olmamış olandır. İlaçların iyonize olmamış fraksiyonlarının lipid/su partisyon katsayısı saptanmak istenirse sulu faz olarak, asid ilaçlar için güçlü bir mineral asid solüsyonu (hidroklorik asid gibi) ve bazik ilaçlar için güçlü bir mineral baz solüsyonu (sodyum hidroksid gibi) kullanılır ki ilaçlar bunların sırasıyla çok düşük veya çok yüksek pH'lerinde tümüyle non–iyonize durumda olsunlar.

İyonize olan ilaç molekülleri lipidlerde pek çözünmezler; dolayısıyla absorbe edilmezler veya güç absorbe edilirler. İlaçların biyolojik membranlardan geçiş hızı, sulu bir ortamda iyonize olma oranları ile ters orantılıdır. Eğer ilacın büyük bir kısmı iyonize olmuşsa o takdirde ortamda geçiş için elverişli az miktarda ilaç molekülü var demektir; bu durumda geçiş hızı düşer.

(ii) **İlacın farmasötik şeklinin ve çözücüsünün fiziksel özellikleri:** İlaç moleküllerinin veya iyonlarının çözücü içinde tek başlarına ayrı halde bulundukları solüsyonlar içinden ilacın absorpsiyonu, süspansiyon veya emülsiyonlar içinden olana göre daha hızlı olur. Bazen absorpsiyonu yavaşlatıp etki süresini uzatmak için suda çözünen ilaçlar suda çözünmeyen esterleri haline getirilirler ve suda süspansiyon şeklinde veya bitkisel sıvı yağlar (susam yağı ve fıstık yağı vb. gibi) içinde çözünmüş olarak hazırlanırlar; o şekilde doku içine (genellikle kas içine) uygulanırlar (prokainli penisilin ve benzatin penisilin ve bazı steroid yapılı hormonların esterleri gibi). Bazen de , injeksiyonluk solüsyonun içindeki görece kuvvetli asidik veya bazik pH'de suda çözünmüş olan ilacın, doku içine uygulandığında interstisyel sıvının pH'sinde çökmesi sonucu, istenmediği halde absorpsiyon hızı ve derecesi ileri derecede azalabilir. Seyrek görülen bir durum, injeksiyonluk so-

lüsyonlarda sudan başka sıvıların (propilen glikol gibi) çözücü olarak kullanılmasıdır. Bu şekildeki solüsyonlar doku içine injekte edildikleri zaman çözücü çabuk absorbe edilir ve geri kalan ilaç interstisyel sıvıda çöker, absorpsiyonu yavaşlar. Yağlı solüsyon içinden ilacın absorpsiyonu, ilacın, sulu solüsyon içinde olmasına göre daha yavaş olur.

Tablet, draje ve benzeri katı farmasötik şekiller içinde uygulanan ilacın absorpsiyonundan önce, bu şeklin parçalanması (**disintegrasyon olayı**) ve parçalar içindeki ilacın çözünmesi (**dissolüsyon olayı**) gerekir (bkz. 3. Konu Şekil 3.1). Bu ön olayların hızı, ilacın absorpsiyon hızını etkiler.

Son zamanlarda pazarlanmaya başlanılan hız–kontrollu dozlam şekilleri içindeki ilaç, sabit hızda salıverilir; buna bağlı olarak ilacın uygulandığı yerden absorpsiyonu önceden saptanmış bir biçimde sabit hızda ve yavaş olur.

(iii) **İlaç konsantrasyonu:** İlacın, uygulandığı yerdeki konsantrasyonu yüksek olursa absorpsiyonu genellikle hızlı olur. İlacın belirli bir miktarı birkaç ml'lik solüsyon içinde doku içine injekte edilirse, o yerdeki konsantrasyonu yüksek ve oradan absorpsiyonu hızlı olur. Aynı miktar veya hacimdeki ilaç ağızdan uygulandığında, mide ve barsak suyu içinde seyrelir (dilüe olur) ve absorpsiyonu yavaş olur; bunun nedenlerinden biri, uygulanma yerinde ilaç konsantrasyonunun düşük olmasıdır. Aç karna alkollü içki alındığında alkol etkisinin, aynı miktar içkinin tok karna alınmasına göre daha çabuk başlaması ve daha çarpıcı olması da aynı esasa dayanır.

(iv) **İlacın farmakolojik özelliği:** Az sayıda bazı ilaçların belirli farmakolojik özellikleri absorpsiyon hızını etkiler. Örneğin vazokonstriktör ilaçlar doku içine uygulandıkları yerden geçen kan akımını azaltarak kendi absorpsiyonlarını ve başka ilaçların solüsyonlarına katılarak uygulanmışlarsa onların absorpsiyonunu yavaşlatırlar. Vazodilatör ilaçlar ise aksine hızlı absorbe olurlar ve birlikte uygulanmışlarsa diğer ilaçların absorpsiyonunu da hızlandırırlar.

2. **Veriliş yeri ile ilgili biyolojik faktörler:** Aşağıda belirtilen iki faktör ilacın veriliş yerinden absorpsiyon hızını etkiler:

(i) **İlacın uygulandığı doku içinden veya vücut boşluğunun çeperinden (mide-barsak mukozası gibi) geçen kan akımının hızı.** Kan akımının azalmasına neden olan durumlarda (şok, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, miksödem ve arter tıkanıklıkları gibi) absorpsiyon hızı azalır. Bazen ilaç kalp debisini azaltmak veya dokular arasında kan dağılımını değiştirmek suretiyle de uygulanma yerindeki kan akımı azaltabilir.

(ii) **Absorbe eden yüzeyin genişliği ve geçirgenliği.*** İlaç ne kadar geniş bir yüzeye uygulanmışsa ve bu yüzeyin geçirgenliği (permeabilitesi) ne kadar fazla ise absorpsiyon o kadar hızlı olur. Cilt, mukozalara göre daha az geçirgendir. İnce barsak mukozası; ağız mukozası, mide ve rektum mukozasına göre ilaca daha geniş bir yüzey arzeder ve oradan absorpsiyon daha hızlı ve daha büyük çapta olur. Doku içine injekte edilen bir ilaç solüsyonu, kısıtlı bir hacme yayılır, fakat oradaki kapilerlerin çeper geçirgenliğinin fazla olması ve kapiler içine geçen ilaç moleküllerinin dolaşan kan içinde hızla uzaklaştırılması nedeniyle absorpsiyon oldukça hızlı olur. İnhalasyon sonucu akciğer alveollerine erişen gaz veya buhar şeklindeki ilaçlar alveolleri çevreleyen membranların, inceliğinden doğan yüksek geçirgenliği ve ilacı absorbe eden toplam alveol yüzeyinin çok geniş olması nedeniyle çok hızlı absorbe edilirler.

Membranlardan Geçişle İlgili Olaylar

Absorpsiyon ve ondan başka, dağılım, biyotransformasyon ve itrah gibi diğer farmakokinetik olaylar ilaç moleküllerinin belirli hücrelerin içine girişini ve hücre katmanlarından (tabakalarından) geçişini gerektirir. İlaçların hücre katmanlarından geçmesi ilaç moleküllerinin, esas olarak o katmanları oluşturan **hücrelerin içinden (transselüler)** geçmesi suretiyle olur; **hücreler arasından (paraselüler** veya **interselüler)** geçme daha az olur. Hücre içine ve oradan dışarıya geçişte aşılması gereken yapı, hücrenin sitoplazma membranıdır.

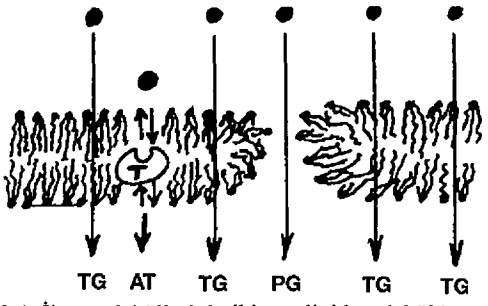
Sitoplazma membranı, yan yana sıkı şekilde iki sıra (çift katman) halinde dizilmiş ve uzun zincirli yağ asidi esteri veya kolesterol esteri gibi amfipatik lipid moleküllerinden oluşur. Lipid moleküllerinin yağ asidi zincirlerinden ibaret olan hidrofobik kuyruk kısmı ve onların bağlandığı kısmen iyonize olabilen hidrofilik kafa kısımları vardır. Lipid çift–katmanında ("lipid bilayer") kuyruklar membranın içine yönelmiştir ve kafalar hücre–içi ve hücre–dışı sıvıya temas eden membranın iç ve dış yüzünü oluştururlar. Lipid çift–katmanı içine yer yer, hücrelerarası iletişimde ve hücresel ilaç etkisinde fonksiyonel önemi olan protein molekülleri (reseptör, iyon kanalı, G–proteinleri, transport ve enzim molekülleri gibi) kakılmıştır (Şekil 2.1).

Hücre membranı veya hücre katmanını veya katmanlarını aşmada rol oynayan olaylar: (i) pasif (basit) difüzyon, (ii) taşıyıcı–aracılı ("carrier–mediated") transport ve (iii) diğer olaylardır.

Pasif difüzyon: Bu olayda ilaç moleküllerinin transselüler ve paraselüler şekilde hücre katmanlarını fizik kurallarına göre geçmesi söz konusudur. Olay, **Fick'in difüzyon yasasına** (bkz. s. 13) uyar. Geçişin yön ve hızını saptayan faktör, hücre tabakasının ayırdığı iki ortamdaki ilaç konsantrasyonu farkıdır. Transselüler geçişte, hücre membranı içinden geçiş sözkonusu olduğundan ilacın lipid/su partisyon katsayısı (lipofilikliği) de rol oynar.

Damar kapiler endoteli gibi tek katlı hücre katmanlarından geçişte (santral sinir sistemi kapilerleri hariç) hücreler arasındaki poruslardan ve sıkı kavşaklardan paraselüler geçiş, transselüler geçiş yanında, ikinci derecede katkıda bulunur. Kapilerlerin çeperinde olduğu gibi, hücre katmanının iki yüzü arasında hidrostatik ve/veya osmotik (onkotik) basınç farkı varsa, bu durum hücreler arasındaki poruslar içinden su kitlesinin, içinde çözünmüş moleküllerle beraber akmasına ("bulk flow") neden olur. Lipofilik veya hidrofilik olsun suda çözünmüş bütün moleküller paraselüler geçişe katılır. Su ve suda çözünmüş iyonize maddelerin çok sınırlı bir ölçüde transselüler geçişi de olabilir; bu olay hücre membranındaki mikrokanallar (membran içi ufak poruslar) içinden olur.

* Bu kitapta yabancı dillerdeki permeabilite sözcüğü için iki Türkçe terim kullanılmıştır, birbiriyle karıştırılmamalıdır. Geçirgenlik, biyolojik membranların bir özelliği, geçirilgenlik ise ilacın bir özelliğidir.



Şekil 2.1. İlaç moleküllerinin iki sıra lipid molekülü tabakasından oluşan hücre membranından pasif difüzyonla transmembranal (TG) veya membranal porus içinden (PG) geçişinin ve T taşıyıcı (transportör) molekülü aracılığı ile aktif transportla (AT) geçişinin şematik gösterilişi.

Taşıyıcı-aracılı transport olayları: Bunlar aktif transport ve kolaylaştırılmış difüzyon (transport) olaylarıdır. Taşınacak maddeye özgül bir **taşıyıcı molekülün (transportör)**, aşılacak membran içinde bulunması gerekir. Taşıyıcı molekül membranın bir yüzüne ulaşan taşınacak molekülü bu yüzde bağlar, onunla birlikte membranın lipid fazından geçer ve diğer yüzde, taşınan molekülü salıverir. Taşıyıcı, membranın içinde iki yüz arasında sürekli "mekik dokur." Taşıyıcı–aracılı transport ile bir molekül dışardan hücre içine aktarılıyorsa içe-alım ("uptake veya influx") olayı sözkonusudur; aksine, molekül hücre içinden dışarıya aktarılıyorsa dışa-atım ("efflux")'dan söz edilir.

Aktif transport ile ilaç veya diğer bir madde molekülü, düşük konsantrasyonda bulunduğu ortamdan yüksek konsantrasyonda olduğu ortama doğru (konsantrasyon gradientine veya yokuşuna karşı) veya iyonize atom veya molekül, kendisini çeken elektriksel alandan iten alana doğru (elektrokimyasal gradiente karşı) taşınır.

Aktif transportun **diğer özellikleri** şunlardır: (i) Taşıyıcı, belirli yapı ve konformasyondaki maddeleri selektif şekilde bağlar; bu nedenle benzer maddeler arasında, taşınma için yarışma (kompetisyon) vardır. (ii) Enerji gerektiren bir olaydır; iskemi gibi enerji metabolizmasını bozan durumlar veya oksidatif–fosforilasyonu bozan olaylar aktif transportu durdurabilir. (iii) Membrandaki taşıyıcı sayısı ve bir taşıyıcıdaki bağlama yeri sayısı sınırlı olduğu için belirli bir ilaç konsantrasyonundan (transport maksimumundan) sonra taşıma doygunluğa erişir (doyurulabilme özelliği). Bu olay belirli maddelerin barsak epitelinden absorbe edilmesinde, metabolize edilmek veya safraya salgılanmak üzere hepatositlere girmesinde, böbrek tübüllerinden salgılanmasında ya da onlar tarafından reabsorbe edilmesinde, koroid pleksustan geçmesinde ve nöronlara girmesinde rol oynar.

Kolaylaştırılmış diffüzyon, aşağıdaki iki özelliği dışında aktif transportun bütün özelliklerini taşır: i) Konsantrasyon veya elektrokimyasal gradiente (yokuşa) karşı değil, yokuş aşağı (örneğin yüksek konsantrasyondan düşük olana) geçiş vardır ve ii) Enerji tüketimi gerektirmez. Moleküller, kolaylaştırılmış difüzyonla, pasif difüzyon ile olduğundan çok daha hızlı bir şekilde membranı geçerler.

Taşıyıcı aracılığı ile yapılan transportta bir maddenin transportu tek başına oluyorsa (başka bir maddenin transportuna kenetlenmemişse) bu olaya üniport ve taşıyıcıya üniportör adı verilir. Transport diğer maddenin aynı yöndeki transportu ile kenetlenmişse böyle bir olaya ko-transport veya simport, aksi yöndeki bir transportla kenetlenmişse buna kontra-transport (counter–transport) veya antiport adı verilir. Örneğin barsak epitelinde şekerler veya amino asidler ile Na^+ ko–transportla absorbe edilirler; eritrosit ve bazı eksitabl hücrelerin membranında (kalp ve düz kas hücreleri gibi) Ca^{2+}'un hücreden çıkışı, Na^+'un içeri girişi ile kontra–transport şeklinde kenetlenmiştir.

Diğer olaylar; Membranların aşılmasında rol oynayan diğer olaylar pinositoz ve reseptör–aracılı endositozdur; özel durumlar dışında ilaç absorpsiyonuna ve vücutta difüzyonuna katkıları kısıtlıdır.

Pinositoz, yüksek molekül ağırlıklı maddeler, kolloidal tanecikler veya ilaç taşıyan lipozomların hücre içine girmesinde rol oynar. Bunlar hücre membranının dış yüzünde oluşan bir çukur içine girerler, çevresindeki membran kısmı tarafından tamamiyle sarılırlar; böylece oluşan kesecik (pinositotik vezikül) membrandan kopar ve içindeki madde ile birlikte sitoplazma içine girer.

Pinositoza benzeyen fagositoz olayı apayrı bir olaydır. Şöyle ki bu olay esas olarak, makrofajlar ve nötrofiller gibi özgülleşmiş hücreler ve bazen de fibroblastlar gibi özgülleşmemiş hücreler tarafından yapılır.

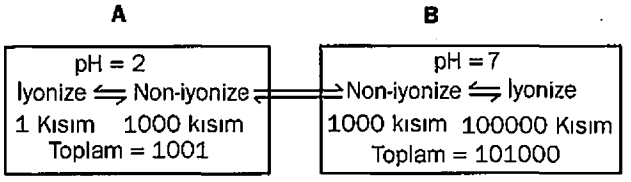
Reseptör-aracılı endositoz olayında da cüsseli moleküller (düşük dansiteli lipoprotein veya onunla birleşmiş siklosporin molekülleri gibi), üzerinde onları tanıyan özgül reseptör proteinleri (DDL reseptörü gibi) olan hücreler içine bu reseptörlerle bağlandıktan sonra girerler. Bu reseptörler hücre membranı üzerinde "kaplanmış çukur" (coated pits) adı verilen özel çukurlarda kümelenmişlerdir. Bu çukurları oluşturan hücre membranının iç yüzü klatrin adı verilen elektron yoğun bir protein ile kaplanmıştır.

Adıgeçen iki olayla hücre içine giren molekül veya tanecikler orada değişikliğe uğrayabilir veya pek değişmeden ekzositoz olayı ile hücreden dışarı atılabilirler. Pinositoz veya endositoza ekzositoz eşlik ederse bu olaya transsitoz denilir; bazı maddelerin ve taneciklerin kapiler endotelini aşmalarında rol oynayabilir.

Pasif difüzyon dahil yukarda yazılı 5 olaydan burada absorpsiyon bağlamında söz edilmiştir. Yanlış anlamayı önlemek için bu olayların, özellikle ilk ikisinin, sadece absorpsiyon olayında değil, fakat ilaçların veya onların metabolitlerinin vücuttaki dağılmalarında, biyotransformasyon yapan hücreye girmelerinde ve böbrekten itrahlarında (atılmalarında) da rol oynadığını belirtmek gerekir.

İlaçların iyonizasyonu

İlaçların çoğu kimyaca zayıf asid veya zayıf baz niteliğinde olan organik maddelerdir. İlacın bazikliği çoğu kez molekülündeki bir amino ($-NH_2$) grubuna, asidliği ise çoğu kez bir karboksil ($-COOH$) grubuna bağlıdır. Aşağıda



Şekil 2.2. pH partisyon teorisine göre, pasif difüzyona elverişli bir membranla ayrılmış A ve B ortamlarında (kompartmanlarında) denge halinde asidik bir ilacın (pKa=5) toplam miktarının partisyonu. Kompartmanların hacmi eşit kabul edildiğinden konsantrasyonlar arasındaki oran, miktarlar arasındaki oranın aynıdır. Her bir kompartmandaki oranlar Henderson-Hasselbach denklemi ile hesaplanmıştır. İlaç 100 kez daha fazla iyonize olduğu B ortamında, 100 kez daha fazla toplanır.

amin türevi bir bazik ilacın ve karboksilli bir asidin iyonizasyonuna ilişkin genel kimyasal formül gösterilmiştir:

$$R-NH_2 + H^+ \rightleftarrows R-NH_3^+ \quad \text{(bazın iyonizasyonu)}$$

$$R-COOH \rightleftarrows R-COO^- + H^+ \quad \text{(asidin iyonizasyonu)}$$

Zayıf asid ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, ortamın pH'si ve ilacın pKa değeri ile ilgilidir. Bu iki değer ile ilacın iyonize olma oranı arasındaki ilişki aşağıdaki denklemle (Henderson-Hasselbach denklemi) ile saptanır:

$$\text{Asidler için}: \text{Log}\frac{[\text{iyonize olmamış}]^*}{[\text{iyonize}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

$$\text{Bazlar için}: \text{Log}\frac{[\text{iyonize olmamış}]}{[\text{iyonize}]} = \text{pH} - \text{pKa}$$

pKa, belirli bir ilaç için sabit olan bir sayıdır. Asidler için asidik iyonizasyon (disosiyasyon) sabitinin (Ka'nın) negatif logaritması olarak tanımlanır (pKa= –log Ka). Organik maddelerin pKa değerleri, pH gibi, yaklaşık 0 ile 14 arasındaki bir değerdir. Güçlü asidlerde 0'a, güçlü bazlarda ise 14'e yakındır. Yukardaki denklemlerden anlaşılabileceği üzere, pKa, ilaç moleküllerinin %50'sinin iyonize durumda olmasını sağlayan pH değerine eşittir.

Bazların pKb değerinin (yani bazik disosiyasyon sabitelerinin negatif logaritmasının) 14'ten çıkartılması ile asidik disosiyasyon sabiteleri bulunur. pKa değeri 14'e yaklaştıkça bazların baziklik gücü artar. Bazik disosiyasyon sabiti yerine ona uyan pKa kullanılır.

İlacın pKa değeri, vücut sıvılarının pH'sine yakınsa, pH'deki ufak bir değişme ilacın iyonizasyon derecesinde büyük bir değişiklik yapar. 0 halde, vücut sıvılarının çoğunun pH değeri 7.4 dolayında olduğuna göre, pKa sabiti 6 ile 9 arasında olan (özellikle 7 ile 8 arasında olan) ilaçların iyonizasyon derecesi, pH'deki ufak değişmelerden fazla etkilenir. pKa'nın pH'ye yakın olması hallerinde aradaki farka bağlı olarak iyonizasyon derecesindeki değişmeler aşağıdaki cetvelden bulunabilir.

Kuvarterner amonyum veya guanidin grubu içeren ilaçlar (örneğin propantelin ya da guanetidin) güçlü baz karakterindedirler (pKa değerleri 14'e yakın). Bu şekildeki bileşikler vücut sıvılarında hemen hemen tümüyle iyonize halde bulunurlar ve iyonizasyon oranları ortam pH'sinin değişikliklerinden pratik olarak etkilenmez. Bunların absorpsiyonları geç ve güçtür; ancak düşük bir oranda absorbe edilirler.

Bazen bir ilaç, diğerlerine göre daha fazla iyonize olduğu halde, iyonize–olmayan şeklinin lipidlerde çözünme eğilimi çok yüksek olduğundan veya molekülü daha ufak olduğundan onlardan daha hızlı absorpsiyona uğrar. Bu olaya ait örnekler, sulfonamid türevleri ve barbitürat türevler arasında mevcuttur.

Kural olarak şu söylenebilir ki: Ortamın asiditesinin arttığı veya diğer bir deyişle pH'sinin azaldığı ölçüde, zayıf asidlerin (örneğin, asetilsalisilik asidin, diğer adıyla aspirin'in) iyonize–olmayan kısımlarının oranı fazlalaşır; bu nedenle absorpsiyonları kolaylaşır. Buna karşılık ortamın pH'sinin düşmesi, zayıf baz niteliği gösteren ilaçların iyonize olmamış kısımlarının oranını azaltır; dolayısıyla absorpsiyon hızlarını düşürür. pH'nin yükselmesi ise ters yönde değişme yapar.

Bu kural **"pH'ye göre partisyon (paylaşılma)"** teorisinden çıkar. Anılan teoriye göre pasif difüzyona elverişli bir membranla ayrılmış iki kompartman arasında ilacın paylaşılması (partisyonu) onların pH'leri arasındaki farka bağımlıdır. Denge halinde, her iki kompartmanda iyonize olmamış ilaç fraksiyonları eşit konsantrasyondadır; fakat iyonize fraksiyonların konsantrasyonu farklı olduğu için toplam ilaç konsantrasyonu farklı olacaktır. Bu teorinin eşit hacimli kompartmanlara uygulanması Şekil 2.2'de gösterilmiştir.

pKa–pH	Yaklaşık iyonizasyon yüzdesi (asid)	Yaklaşık iyonizasyon yüzdesi (baz)
–1.0	91	9
–0.5	76	24
–0.3	67	33
0.1	56	44
0	50	50
+0.1	44	56
+0.3	33	67
+0.5	24	76
+1.0	9	91

* Köşeli parantez ilaç konsantrasyonunun, molar konsantrasyon cinsinden ifade edildiğini gösterir.

ABSORPSİYON SÜRECİNİN KİNETİĞİ

Temel kavramlar

İlacın verildiği yerden absorpsiyonu çoğunlukla pasif difüzyon suretiyle olduğu için önce bu tür difüzyonun kinetiğinden sözedilecektir.

Fick yasası: Membran içinden olan pasif difüzyonun bağımlı olduğu fizik kuralı Fick'in difüzyon yasasıdır. Aşağıdaki formül, bir membranın dış yüzündeki ortamda $C_{dış}$ konsantrasyonunda bulunan bir ilacın, $C_{iç}$ konsantrasyonunda bulunduğu iç yüzdeki ortama geçişinin hızını göstermektedir.

$$\text{Difüzyon hızı}\left(\frac{dC}{dt}\right) = D \cdot \left(C_{dış} - C_{iç}\right)$$

Burada D, difüzyon katsayısı (koefisient'i) dir. Bu değer, membranın geometrisine (yüzey alanı ve kalınlığına) ve ilacın fizikokimyasal özelliklerine (ilacın membran içindeki difüzyon sabitine ve membran ile her iki yüzdeki sulu ortam arasındaki partisyon katsayısına, tek sözcükle ilacın geçirilgenliğine) bağımlı olarak sisteme ve ilaca göre değişir. ($C_{dış}$ — $C_{iç}$) ise **konsantrasyon gradiyentidir.**

$C_{dış} > C_{iç}$ ise ilaç içeri doğru difüzyona uğrar ve $C_{dış} = C_{iç}$ olunca denge haline erişilir ve ilacın içeriye net transferi sıfır olur. Denge halinde gerçekte difüzyon durmaz, fakat birim zaman zarfında içerden dışarı ve dışardan içeri difüzyona uğrayan moleküllerin sayısı birbirine eşittir.

Vücuttaki absorpsiyon olaylarında çoğu zaman denge oluşmaz. Bunun nedenleri şunlardır: İlaç küçük bir hacimden büyük bir hacime difüze olur (örneğin injeksiyon yerinden ya da ince barsaktan kan dolaşımına geçişte olduğu gibi) ve absorbe eden membranın iç yüzüne ulaşan ilaç, dolaşan kan tarafından süratle uzaklaştırılır. Böylece $C_{iç}$ değeri, $C_{dış}$ ile mukayese edilemeyecek kadar ufak kalır. İlaç difüzyonunun böyle durumlarda tek yönde olduğu kabul edilir. $C_{iç}$ yani plazmadaki konsantrasyon, $C_{dış}$'a yani uygulanma yerindeki konsantrasyona göre ihmal edilebilecek kadar ufak bir değer olduğundan yukardaki formül:

Difüzyon hızı= D x $C_{dış}$, şeklini alır.

Yukardaki ifadelerden, içeri transfer hızının dışta kalan ilaç konsantrasyonu ile orantılı olarak azalacağı sonucu çıkartılabilir. Bu özelliğin de gösterdiği gibi ilacın difüzyonu birinci derece kinetiğine uyar.

Birinci derece kinetiği: İlaçların uygulandıkları yerden (doku içi veya gastrointestinal kanal gibi) pasif difüzyon suretiyle absorpsiyonlarında absorpsiyon hızı yukarıda belirtildiği şekilde uygulanma yerindeki konsantrasyon (C) ile doğru orantılıdır ve aşağıdaki denkleme uyar:

Absorpsiyon hızı = k_a x C

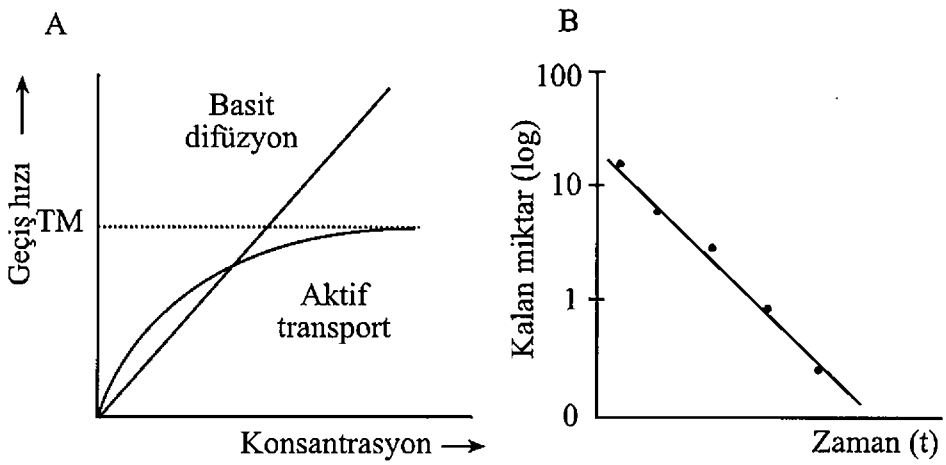
Burada k_a absorpsiyon hız sabitidir; absorbe edilen ilacın kapiler kanındaki konsantrasyonu, uygulanma yerindekine (kapiler çevresindekine ya da barsaktakine) göre çok düşük olduğu için, sıfır olarak kabul edilip ihmal edilmiştir. C değeri, matematiksel üs kavramına göre, C'nin birinci üssüne eşittir($C=C^1$). Olayın hızı C^1 ile orantılı olduğundan, olayın birinci derece kinetiğine uyduğu söylenir. Uygulama yerindeki ilaç miktarının veya konsantrasyonunun zamana göre azalması üssel (eksponensiyel) şekilde olur ve aşağıda gösterilen denkleme uyar. Başlangıçta (t_0'da), ilacın uygulanma yerindeki konsantrasyonu C_0 ise difüzyon başladıktan t süre sonraki konsantrasyon (C):

$C=C_0$ x $e^{-k_a \cdot t}$'dir (yeni simgelemeyle= C_0x exp($-k_a$.t)

Belirli bir anda ortamda kalan ilaç konsantrasyon fraksiyonu veya fraksiyonel konsantrasyon (C/C_0) başlangıçtaki konsantrasyondan bağımsızdır ve $e^{-ka.t}$ ye eşittir; doğal logaritması yani ln'si ise $-k_a$ x t'ye eşittir. İlk denklemin 10 tabanına göre logaritması alınırsa:

$$\log C = \log C_0 - \frac{k_a}{2.3} \cdot t$$

Yukarıda konsantrasyonun zamana göre seyrini gösteren ilk denklemde, her iki tarafı, ilacın uygulandığı yerde dağıldığı hacmi simgeleyen V ile çarpıp logaritması alınırsa t anında ortamda kalan ilaç miktarını (A'yı) gösteren aşağıdaki logaritmik formül bulunur:
(V x C=A ve V x $C_0=A_0$'dır):



Şekil 2.3. A) Pasif difüzyon ve aktif transport suretiyle biyolojik membranlardan geçişte, geçiş hızı ile konsantrasyon arasındaki ilişki. Pasif difüzyona uğrayan ilacın girdiği kompartmandan hemen kaybolduğu ve birikmediği yani oradaki konsantrasyonun kabaca sıfır olduğu kabul edilmiştir (TM: transport maksimumu). **B)** Doku içine veya vücut boşluklarına uygulanan ilacın orada kalan miktarının veya konsantrasyonunun logaritmik değerinin birinci derece kinetiğine göre azalması.

$$\log A = \log A_0 - \frac{k_a}{2.3} \cdot t$$

Bu formüllere göre, uygulanma yerinde henüz absorpsiyona uğramamış ilaç konsantrasyonunu veya kalan ilaç miktarını ordinatta ve zamanı absiste göstererek grafik çizilirse log C veya log A'nın zamana göre azalmasının lineer (doğru çizgi şeklinde) olduğu görülür (Şekil 2.3B).

Bu çizgiye göre, birim zaman zarfında absorpsiyona uğrayan ilaç miktarının kalan ilaç miktarına oranı (yani **fraksiyonel absorpsiyon**) sabittir. Örneğin eğim ($-k_a/2.3$), –0.1 bulunmuşsa saatte ilacın %23'ünün absorpsiyona uğradığı söylenebilir (k_a=0.23).

Yukarıdaki formüllerden ilaç konsantrasyonunun veya kalan ilaç miktarının başlangıç değerinin yarısına inmesi için geçen zaman (bu zamana **absorpsiyonun yarılanma ömrü** denilir ve $t_{1/2a}$ simgesiyle gösterilir) hesaplanabilir:

$t_{1/2a} = 0.693/k_a$

Sıfır derece kinetiği: Eğer farmakokinetik bir olay, örneğin ilaçların membrandan geçişi konsantrasyondan bağımsız olarak, sabit bir hız (k) ile meydana geliyorsa aşağıdaki eşitlik geçerlidir: Hız = k

Cebirsel olarak bir sayının 0 (sıfır) üssü, 1'e eşit olduğundan (C^0 =1) yukarıdaki ifade: Hız = k . C^0 şeklinde yazılabilir. Olayın hızı konsantrasyonun yani değişkenin 0 üssü ile "orantılı" olduğundan, olayın sıfır derece kinetiğine göre meydana geldiği söylenilir.

Sıfır derece kinetiğine göre absorpsiyon başlıca iki durumda olur: (i) Aktif transport ve kolaylaştırılmış difüzyon olayında aşağıda belirtildiği şekilde doygunluk olmuşsa ve (ii) İlaç, sabit hızda salıveren (salan) özel farmasötik şekiller halinde uygulanmışsa. Bu ikinci durumda absorpsiyon yapan yüzeye ilaç sunulması sıfır derece kinetiğine göre olduğundan, absorpsiyon süreci esasında birinci derece kinetiğine göre olduğu halde salıvermenin kinetiğine uyar. Yoksa sıfır derece kinetiği, pasif difüzyona uyan bir kinetik değildir.

Aktif transport suretiyle geçişte ilaç konsantrasyonu, taşıyıcının doygunluk konsantrasyonunun üzerinde ise geçiş sıfır derecede kinetiğine göre olur. Konsantrasyon azalıp doygunluk hali kalkarsa geçiş aşağıda açıklandığı gibi, Michaelis –Menten kinetiğine uymaya başlar.

Michaelis-Menten kinetiği: Yukarıda belirtildiği gibi, aktif transport olayı Michaelis–Menten kinetiğine göre olur. Bu nedenle aktif transport suretiyle olan absorpsiyonun hızı (V) aşağıdaki formüle uyar:

$$V = \frac{V_{maks} \cdot C}{K_m + C}$$

Burada V_{maks} aktif transportun maksimum hızını, K_m Michaelis–Menten sabitini ve C absorbe eden yüzeye sunulan ilaç konsantrasyonunu gösterir. Eğer C, K_m'ye oranla çok düşükse, yukarıdaki formül şu duruma gelir:

$$V = \frac{V_{maks}}{K_m} \cdot C$$

Bu, düşük ilaç konsantrasyonunda aktif transport suretiyle absorpsiyonun birinci derece kinetiğine uyduğunu gösterir; çünkü denklemin sağ tarafındaki V_{maks}/K_m oranı sabittir. C'nin K_m'ye oranla çok yüksek olması halinde (doygunluk halinde) ise $C/(K_m+C)$ oranı yaklaşık 1 olur ve $V=V_{maks}$ olur ki bu, doygunluk halinde absorpsiyonun sıfır derece kinetiğine göre meydana geldiğini gösterir.

Ağızdan alınan ilacın mide-barsak kanalından absorpsiyonunun kinetiği

Ağızdan (oral) alman ilaçlar mide-barsak kanalından absorbe edilerek kan dolaşımına katılır. Mide-barsak kanalından ilaç absorpsiyonu bağlamında ilaçla tedavi uygulamaları bakımından önemli 2 farmakokinetik parametre (i) absorpsiyon hızı ve (ii) absorpsiyon derecesi yani ağızdan alınan ilaç dozunun yüzde kaçının sistemik kan dolaşımına geçebildiğidir. Oral ilaç biyoyararlanımının temel belirleyicileri olan bu iki parametre'ye 3. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Absorpsiyon süreci, 4., 5. ve 6. Konularda ele alman eliminasyon süreci ile birlikte vücuttaki ilaç dengesinin ve bunun bir göstergesi olan ilacın dolaşan kandaki (örneğin plazmadaki) konsantrasyonunun oluşumunda iki temel belirleyicidir. Bu iki süreçle ilgili iki kritik parametre **absorpsiyon hız sabiti** (k_a) ve **total eliminasyon hız sabiti** (k_{el})'dir. Sonuncu parametre 6. Konunun sonunda değerlendirilmiştir.

Ağızdan alınan bir ilacın mide-barsak kanalından absorpsiyonu sonucu oluşturduğu logaritmik plazma konsantrasyonu-zaman eğrisine dayanarak absorpsiyon hızının göstergesi olan **k_a'nın hesaplanması** için başlıca 2 yaklaşım vardır: (i) Rezidüel konsantrasyon zaman çizgisine dayanan **rezidüeller yöntemi:** Bu yöntemin ayrıntılarına girilmiyecektir. Yöntemin esası 4. Konunun sonunda Şekil 4.3'te intravenöz ilaç verilişinden sonraki log plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi bağlamında bulunan "rezidüel sanal konsantrasyon-zaman eğrisi"ne dayanan yönteme benzer. (ii) **Wagner-Nelson yöntemi:** Önceki yöntemin aksine absorpsiyon ve eliminasyonun birinci derece kinetiğine uyması ve k_a'nın, k_{el}'den en az 5 kat büyük olması yani absorpsiyon (vücuda giriş) hızının eliminasyon (vücuttan çıkış) hızına kıyasla çok yüksek olması varsayımlarının geçerli olması gibi kısıtlamalardan bağımsız bir yöntemdir. Ayrıntıları için Bourne, 2002 ve Rowland ve Tozer, 1995'e bakılabilir.

3. Konu
İLAÇ UYGULAMA YOLLARI VE UYGULAMA YERİNDEN ABSORPSİYON

Şule OKTAY ve S. Oğuz KAYAALP

Giriş• Uygulama Yerine Özgü Farmasötik Şekiller • I. Lokal Uygulama Yerleri • II. Sistemik Etki İçin Kullanılan Uygulama Yolları • A. Enteral Veriş • 1. Oral Veriş, İlaçların Gastrointestinal Absorpsiyonu ve Oral Biyoyararlanım • Oral farmasötik şekiller • Biyoyararlanım • Absorpsiyon yeri • Mide–barsak Kanalından Absorpsiyonu Etkileyen Farmasötik Şekil veya İlacın Kendisi ile İlgili Faktörler •İlacın yağda ve suda çözünürlüğü • Tuz halinde olma • Partikül büyüklüğü • Kristal şekli • Solvasyon durumu • Kompleks oluşumu• Mide–barsak Kanalından Absorpsiyonu Etkileyen Fizyolojik Faktörler • Malabsorpsiyon durumlarında ilaç absorpsiyonu • Besinlerin İlaç Absorpsiyonuna Etkisi • Besinlerin absorpsiyonu etkilemesinde rol oynayan faktörler • Besinle birlikte ilaç alımışının absorpsiyonu etkileme dışındaki önemi • Absorpsiyon Yerini, Süresini ve Hızını Kontrol Eden Özel Farmasötik Şekiller • Barsakta açılan kaplamalı tablet, draje veya kapsül • Modifiye salıveren (uzatılmış etkili) farmasötik şekiller • Hız kontrollu farmasötik şekiller • İlacın, Mide–barsak Kanalından Absorpsiyonu ile Sistemik Dolaşıma Girişi Arasında Meydana Gelen Olaylar • İlk geçişte eliminasyon (presistemik eliminasyon) • Enterohepatik siklus • Oral Biyoralanımın Ölçülmesi, Mutlak ve Nisbi Biyoyararlanım • 2. Sublingual ve Bukal Veriş • 3. Rektal Veriş • B. Parenteral Veriş • 1. Damar içine injeksiyon • İntravenöz injeksiyon ve infüzyon • İntraarteriyel injeksiyon • Kemik iliği içine injeksiyon • 2. Ciltaltına injeksiyon • 3. İntramüsküler injeksiyon • C. Transdermal Veriş • Transdermal terapötik sistem (TTS) • D. İnhalasyon Suretiyle Veriş • İntranazal veriş • Endotrakeal uygulama • Çeşitli Yollardan İlaç Uygulama Konusunda Pratik Bilgiler •

İlaçların uygulanma yolları (yerleri) ilaç vermekle hedef alınan amaca ve ilacın etkilemesi istenilen yerin durumuna göre esas itibariyle iki grupta toplanırlar:

(i) Lokal uygulama yolları: Eğer ilacın etkilemesi istenilen yer, vücudun yüzeyinde ise ya da injektör iğnesi ile erişilmesi mümkün bir derinlikte ise ilaç lokal olarak uygulanır. Bu durumda ilacın uygulama yerinde yüksek konsantrasyonda ve uzun süre kalması için sistemik dolaşıma geçmesi, yani uygulama yerinden absorpsiyonu engellenmelidir. Bu amaçla, lokal anestezi yapmak için kullanılan ilaç solüsyonlarına, adrenalin gibi bazı vazokonstriktör ilaçlar düşük bir oranda katılırlar.

(ii) Sistemik etki için kullanılan uygulama yolları: Vücutta yaygın bir etki elde edilmek isteniyorsa veya çoğu kez olduğu gibi lokal bir etki arzu edilmekle beraber etki yerine ilacın lokal uygulanması mümkün değilse, ilaç mukozal boşluklara (çoğu zaman ağızdan yutulmak suretiyle mide-barsak kanalı içine) uygulanır ya da uygun bir yerde doku içine (örneğin kas içine veya ciltaltına) injekte edilir ve buralardan absorpsiyona bırakılır. Böylece ilaç kan dolaşımı aracılığı ile etki yerine ulaşmış olur. O halde bu ikinci kategoriye giren uygulama yollarında ilacın absorpsiyonunun hızlı ve tam olması genellikle arzu edilen bir durumdur. Bu yoldan ilaç uygulamanın istenmiyen, fakat önüne geçilemeyen bir sonucu, ilacın öngörülen etki yerine ilave olarak vücudun her tarafına ulaşabilmesi, bu nedenle asıl etki yeri dışındaki doku ve organları da etkilemesi ve bazı istenmeyen etkilere yol açmasıdır.

İlaçların, ileride belirtilen çeşitli yollardan lokal veya sistemik etki elde etmek amacıyla verilebilmeleri için **o yola özgü farmasötik şekle sokulmuş olmaları** gerekir. Bu nedenle ilacın farmasötik şekli, uygulama yoluna özgüdür ve yola göre değişir. Uygulama yolları ile bunlara uyan farmasötik şekiller Tablo 3.1'de toplu olarak gösterilmiş ve ileride her bir yoldan ayrıntılı olarak söz ederken farmasötik şekillere kısaca değinilmiştir.

Son yıllarda kanser tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Hedeflendirilmiş kemoterapötiklerin ("targeted chemotherapeutics") tasarımlanması bunlardan birisidir. Pek çok kanser olgusunda kullanılması gereken sitotoksik kemoterapötikler yalnızca kanser hücrelerini değil, sağlıklı hücreleri de etkilerler. Ayrıca sistemik yoldan uygulanan ilacın ancak ufak bir fraksiyonu kanser dokusuna ulaşabileceğinden, gereksinilenden daha yüksek dozda ilaç kullanılması mecburiyeti sistemik toksisiteyi artıran ve bu nedenle kanser dokusuna yeterli miktarda ilaç sunabilmeyi engelleyen bir durumdur. Bu durumu ortadan kaldırabilmek amacıyla antikanser ilaçların tümöre spesifik hale getirilmesi çalışmaları sonucunda hedeflendirilmiş kemoterapötikler geliştirilmiştir. Denenen yaklaşımlardan biri ilacı seçici olarak kanser hücresine yönlendirecek bir şekilde işaretlemek; diğer bir yaklaşım ise ilaç molekülünü bir şekilde sarmalayarak karaciğer ya da böbrekler yoluyla dolaşımdan hızla uzaklaşmasını engellemektir. Bu iki yaklaşımın birlikte uygulanması sonucunda hazırlanmış hedeflendirilmiş kemoterapötikler de vardır. Örneğin, kanser ilacının lipozom adı verilen eritrositlerden daha küçük mikroskopik baloncuklara yüklenmesi halinde lipozom hücre içine alınana kadar ilacın hücrelerle teması söz konusu olmaz. Bu lipozomlar, özellikle kanser hücrelerinde bulunan bir hücre komponentine yönlendirilecek şekilde işaretlenirse, ilaç yüklü lipozomların seçici olarak kanser hücreleri tarafından tutulması ve böylece sistemik toksisitenin azaltılması ve antikanser etkililiğin artırılması başarılabilir. Bir örnek olarak, meme kanseri hücrelerinin yüzeyinde CD44 denen şeker bağlayan moleküller bulunur. Hyaluranlar olarak anılan, şeker içeren moleküller CD44'e bağlanırlar. CD44'e afinitesi yükseltilmiş hyaluranla işaretlenmiş lipozomlara yüklenmiş antikanser ilaç seçici olarak meme kanseri hücreleri tarafından yakalanır; lipozom hücre içinde parçalanır ve içindeki ilaç hücre içine dökülerek antitümör etkisini gösterebilir.

I. LOKAL İLAÇ UYGULAMA YOLLARI

Bunlar aşağıda açıklanmıştır. Ancak bu yollardan bazıları (örneğin intranazal, bukkal, rektal), kullanılma nedenine ve kullanılan ilaca bağlı olmak üzere sistemik etki elde edilmesine de olanak sağlar. Öte yandan, en sık kullanılan sistemik ilaç uygulama yolu olan oral (ağızdan) uygulama bazı durumlarda (örneğin antasid ilaçlarla, laksatif ve purgatif ilaçlarla ya da ince barsakta fosfat bağla-

TABLO 3.1
İlaçların uygulanma yerleri ve bu yerlere özgü farmasötik şekiller

Uygulanma yeri	Bu yere özgü başlıca farmasötik şekiller
Lokal:	
Epidermal (cilt üzerine)	Merhem (pomad), krem, losyon, pat, pudra (toz), solüsyon, süspansiyon, mikstür
Konjonktiva kesesi	Göz damlası (oftalmik solüsyon), göz merhemi (oftalmik merhem)
İntranazal	Burun damlası (nazal solüsyon), nazal sprey (lokal uygulamaya özgü)
İntravajinal	Ovül (vajinal süpozituvar), vajinal tablet, vajinal krem, jel ve köpük
Bukal (ağız içine)	Pastil ("lozenge"), ağız solüsyonu
Rektal	Merhem, süpozituvar, enema
Kolon	Lavman
Dış kulak yolu	Kulak damlası (otik solüsyon veya otik süspansiyon)
Sistemik:	
Oral (ağızdan)	**Katı şekiller:** tablet, draje, kapsül, film kaplı tablet, barsakta açılan kaplamalı (enterik) tablet, çiğneme tableti, efervesan (köpüren) tablet, granül, kaşe, pilül (hap), modifiye salımlı tablet veya kapsüller, toz (poşetçik yani saşe veya paket içinde tek dozluk ya da şişe içinde çoklu/mültipl dozluk) **Sıvı şekiller:** Şurup, eliksir, oral solüsyon veya oral süspansiyon, damla (konsantre solüsyon), posyon, emülsiyon (bazıları şişe içinde kullanılırken sulandırılacak kuru toz halinde bulunur)
Rektal	Süpozituvar
Parenteral (subkütan, intramüsküler, intravenöz)	İnjeksiyonluk solüsyon veya süspansiyon ya da emülsiyon (ampul, flakon/viyal veya büyük şişe içinde ve bazıları kullanılırken sulandırılacak kuru toz halinde), implantasyon peleti (implant)
İnhalasyon	Gaz, buhar, aerosol, inhalatör, nebülizör, disk
Transdermal	Flaster veya yama ("patch") (TTS, transdermal terapötik sistem), merhem
Diğerleri	Nazal sprey (sistemik uygulamaya özgü), intratrakeal solüsyon

yan bazı kalsiyum tuzlarıyla yapıldığı gibi) lokal etki elde etmek için kullanılabilir.

1. Epidermal (cilt üzerine veya perkütan) uygulama: Çeşitli cilt hastalıklarının tedavisinde, ilaçlar merhem (pomad), krem, solüsyon, süspansiyon, losyon, pudra (toz), mikstür ve pat (macun) şeklinde, doğrudan lezyon veya hastalık bölgesinde cilt üzerine sürülür. Cilt, lipidde çözünür olmayan maddelere karşı geçirgen değildir. Lipidde çözünür maddeler ciltten absorbe edilebilirler; fakat ciltten bunların absorpsiyonu mukozalara göre daha yavaş ve genellikle daha düşük orandadır. Bu nedenle, cilteki patolojik olay epidermisin derin tabakalarında, dermiste veya ciltaltında ise ilacı sistemik olarak ağızdan veya injeksiyonla vermek gerekir. Örneğin cilt altındaki abselerin veya cildin derin tabakalarına kadar nüfuz etmiş mantar (fungus) infeksiyonlarının tedavisi için cilt üzerine antibakteriyel veya antifungal ilaç uygulanması etkisiz ve gereksizdir. İlaçların cilt içine nüfuzu ve sistemik dolaşıma absorpsiyonu için önemli bir engel oluşturan tabaka esas itibariyle *stratum korneum*'dur. Sıyrık, yanık ve yara sonucu bu tabaka veya onunla birlikte epidermis kalkmışsa ciltten absorpsiyon ileri derecede artar. Böyle durumlarda cilt aşağı yukarı mukozalar kadar absorpsiyona elverişli hale gelebilir. Stratum korneum'un özellikleri 10. Baskıda açıklanmıştır (bkz. s.16).

Cilt içine ilaç moleküllerinin nüfuz etmesinde kıl folikülleri ve yağ bezlerinin delikleri de elverişli giriş yerlerini oluştururlar. Bölgelere göre cildin geçirgenliğinin değişmesinde *stratum korneum*'un kalınlığı, kılların ve kıl folikküllerine açılan yağ bezlerinin sıklığı ve diğer bazı faktörler rol oynarlar. Yapılan incelemeler, bölgelere göre geçirgenliğin aşağıdaki sıraya göre azaldığını göstermiştir: Skrotum > kulak arkası (mastoid bölge) > koltuk altı > saçlı deri > göğüs > ön kol > bacak.

Lipidde çözünür maddelerin ciltten absorpsiyonu toksikoloji bakımından da önemlidir.

İleride sistemik uygulama şekilleri arasında sözü edilen transdermal uygulamada da ilaç cilt üzerinde uygulanır, ancak buradan sistemik dolaşıma absorbe edilmesi için uygun bir formda hazırlanmıştır ve bu tür uygulama epidermal uygulama ile karıştırılmamalıdır.

2. Cilt içine (intrakütan) injeksiyon: Steril injeksiyonluk solüsyonlar veya test serumları cilt içine injekte edilerek çeşitli alerji veya bakteriyoloji testleri yapılabilir. Lokal anestezikler de cilt içine verilebilirler. Bu yolla injekte edilecek solüsyonların hacmi 0.1 ml'den fazla olmamalıdır.

3. Konjonktiva üzerine uygulama: Göz ve göz kapaklarının konjonktival kısmındaki iltihaplarda veya çeşitli amaçlarla miyozis ya da midriyazis yapmak için bu yoldan ilaç uygulaması yapılır. Göze uygulamaya özgü preparatlara oftalmik preparatlar veya "kolir" adı verilir. Bunlar genellikle solüsyon veya süspansiyon (göz damlası) ya da pomad (göz merhemi) şeklinde hazırlanırlar. Kolirlerin aseptik olarak hazırlanmaları ve steril olmaları gerekir.

4. İntranazal uygulama: Bazı burun mukozası ve paranazal sinus hastalıklarında antibakteriyel, vazokonstriktör, antiinflamatuvar veya lokal anestezik ilaç solüsyonları burun mukozasına uygulanırlar. Bunun dışında, oksitosin, vazopresin ve türevleri ile GnRH (gonadotropin salıverici hormon) analoglarının solüsyonları, sistemik tesir elde etmek için, burun mukozası üzerine püskürtülerek (sprey şeklinde) uygulanabilir ve buradan absorpsiyonları sağlanabilir. Pomadlar ve yağlı solüsyonların intranazal uygulanmaması tavsiye edilir; bunlar çeşitli diğer sakıncalarından başka, alt solunum yollarına aspire edilerek lipid pnömonisine (özellikle bebeklerde) neden olabilirler.

5. Dış kulak yoluna: Dış kulak yolunun veya kulak zarının bazı hastalıklarında (örneğin eksternal otit, otitis media vb) bu yoldan ilaç uygulaması yapılır. Kulağa uygulamaya özgü preparatlara otik preparatlar adı verilir. Bunlar genellikle solüsyon veya süspansiyon (kulak damlası) şeklinde hazırlanırlar.

6. Bukkal (ağız–içi) uygulama: Ağız mukozasının ve dişetinin (gingiva) bazı yüzeyel iltihaplarında ve diğer lezyonlarında ilaçlar bukkal tablet, pastil, ağız solüsyonu (gargara, ağız yıkama suyu ya da oral sprey) ve atuşman şeklinde lokal uygulanabilirler. Tonsilit, diş absesi ve retrofarengeal abse gibi derin yapıların infeksiyonunda bu tür uygulamanın yararı yoktur. Bazı ilaçlar sistemik etki için ağızdan absorpsiyona bırakma amacıyla oral sprey, sublingual tablet, gingivaya yapıştırılan mukoadezif tablet şeklinde bukkal uygulanabilir.

7. İntratekal uygulama: Meninksler (beyin zarları) veya spinal sinir kökleri üzerinde lokal etki oluşturmak için steril antibiyotik veya lokal anestezik solüsyonları subaraknoid aralığa injekte edilebilirler. Bunun için orta hat üzerinde genellikle 3.–4. lomber vertebralar arasındaki aralıktan, kalınca ve uzun bir iğne ile subaraknoid aralığa girilir (bu işleme lomber ponksiyon, "spinal puncture" denilir). İnjekte edilecek solüsyonun hacmine eşit hacimde serebrospinal sıvı dışarı çekilir ve sonra injeksiyon yapılır. Omurilik ve meninkslerin tümörlerinde veya tümör metaztazlarında bazı antineoplastik ilaçlar da intratekal uygulanabilirler.

8. İntravajinal uygulama: Vajina ve uterus serviksinin iltihaplarında ilaçlar ovül (vajinal süpozituvar), vajinal tablet, vajinal krem veya jel şeklinde vajina içine uygulanabilirler. Bu tür preparatların çoğunun kutusunda bir aplikatör bulunur. Ayrıca gebe kalmayı önlemek için bu farmasötik şekillerdeki veya köpük şeklindeki spermisid ilaçlar da koitustan önce vajinaya uygulanabilirler. Bazı özel durumlarda ilaç solüsyonları vajina lavajı veya atuşman şeklinde ya da toz şeklindeki ilaçlar püskürtülerek (insüflasyonla) vajinaya uygulanabilirler.

9. İntraplevral ve intraperitoneal uygulama: Plevra ve periton iltihabı veya tümörlerinin tedavisinde lokal etki elde etmek amacıyla, antibakteriyel ve antineoplastik ilaçlar bu boşluklar içine uygulanabilirler. Karın boşluğuna injeksiyon, genellikle linea alba üzerinde ve göbek–pubis mesafesinin 1/3'ü kadar altındaki bir noktadan yapılır (**abdominal parasentez**). Bunu yapmadan önce, delinmesini önlemek için mesanenin boşaltılması gerekir. Plevra boşluğuna injeksiyon (**torasentez**) genellikle 7. interkostal aralıkta ve arka aksiler çizgi üzerinde skapula köşesi hizasında bir noktadan yapılır.

10. İntrakardiak injeksiyon: Acil durumlarda ve kalp cerrahisi esnasında kardiyak resusitasyon amacıyla, adrenalin gibi bazı stimülan ilaçlar miyokard içine injekte edilerek ilacın kalbi doğrudan uyarması veya kalp boşluklarından birine verilerek dolaşıma hızla girmesi sağlanabilir. İnjeksiyon kalın ve uzun bir özel iğne ile sol 4. interkostal aralıkta sternumun hemen yanından, daha seyrek olarak da *processus xiphoideus*'un yanından girilerek yapılır.

11. İntrauterin injeksiyon: Sezaryen ameliyatından sonra uterusun büzülmesini çabuklaştırmak ve büzülmenin yaptığı mekanik tesirle kanamayı azaltmak için oksitosik hormon miyometrium içine injekte edilebilir. İntrauterin uygulamanın değişik bir örneği uterus boşluğuna projesteron veya benzeri steroid ilaç salıveren veya bakır tel sarılmış spiral (intrauterin yani rahim içi alet, RİA) yerleştirilmesidir. Bunların salıverdiği projesteron veya bakır iyonu endometriyum üzerindeki lokal etkisiyle gebe kalmayı önler. Gebelerde tıbbi aborsiyon yapmak için oksitosik prostaglandinler ekstraamniyotik ya da serviks dokusu içine (intramural) injekte edilebilirler. Ayrıca doğum eyleminin başlangıcında serviksi olgunlaştırmak için prostaglandinler serviks kanalı içine uygulanabilirler.

12. İntraartiküler injeksiyon: Bazı eklem iltihaplarında kortikosteroid veya antibakteriyel ilaçların solüsyon ve süspansiyonları eklem içine injekte edilebilir.

13. Rektum içine (rektal) ve kolon içine uygulama: Anus ve rektum hastalıklarında (örneğin hemoroid, anal fisur, polip vb.) ilaçlar süpozituvar, enema, lavman veya merhem şeklinde rektuma uygulanırlar. Kolonun bazı hastalıklarında ise ilaçlar büyük hacimde sıvı içinde verilerek lavman şeklinde uygulanabilir. Bazı pürgatif ilaçlar süpozituvar, enema ve boşaltıcı lavman şeklinde kabızlığı gidermek için kullanılabilirler. Rektal uygulama sistemik etki elde etmek için de (örneğin bebeklerde antipiretik ilaç uygulaması) kullanılabilir.

14. Lezyon içine uygulama: Seyrek olarak kısıtlı sayıdaki özel durumlarda başvurulan bir uygulama şeklidir. Bazı tümöral veya iltihabi yüzeyel lezyonların tedavisi için uygun ilaçlar lezyon içine injekte edilebilirler. Aynı şekilde kistik hidatid ameliyatlarında kiste dokunmadan önce içindeki parazitleri öldürmek için hipertonik tuz solüsyonu veya düşük yitilikli formaldehid solüsyonu kist içine injekte edilebilir.

II. SİSTEMİK İLAÇ UYGULAMA YOLLARI

Sistemik etki elde edebilmek için verilen ilacın uygulama yerinden emilerek kan dolaşımına karışması ve bu yolla etki yerine ulaşması gerekir. Başlıca sistemik ilaç uygulama yolları **enteral, parenteral, transdermal** ve **inhalasyonla** uygulamadır. İlk ikisi hekimlikte en çok başvurulan ilaç uygulama şekillerini oluştururlar. Transdermal uygulama az sayıdaki belirli ilaçlar için olanaklıdır. İnhalasyon suretiyle ilaç uygulanmasına özellikle anesteziyoloji ve göğüs hastalıklarında başvurulur. Öte yandan, astım (astma) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum yolu hastalıklarında bronkodilatör ve antiinflamatuvar ilaçlar, inhalasyon yoluyla, lokal etki elde etmek amacıyla uygulanırlar.

A. ENTERAL İLAÇ UYGULAMA YOLLARI

İlacın sindirim kanalı içine verilmesi ve böylece bu kanalın mukozasından absorpsiyona bırakılması demektir. Bu yoldan ilaç uygulanması üç şekilde yapılır: (i) oral (ağızdan, per os), (ii) sublingual (dilaltı) ve bukkal ve (iii)

rektal. Sublingual, bukkal ve rektal ilaç uygulanması kısıtlı sayıda ilaç için geçerlidir ve bu tür uygulamalara özel durumlarda başvurulur. Oral uygulama ise bütün uygulama yolları içinde en sık kullanılan yoldur.

1. Oral yoldan ilaç uygulama, ilaçların gastrointestinal sistemden absorpsiyonu ve oral biyoyararlanım

İlacın ağıza konulup yutturulmak suretiyle verilmesine **oral** ilaç verilişi denir. En doğal olan ve tıpta en sık kullanılan ilaç veriş yöntemidir. Bu yoldan ilaç verilişinin pratik ve ekonomik oluşu, özellikle sık olarak (örneğin günde birkaç kez) ve uzun süre (bazen hayat boyu) verilmesi gereken ilaçlar için önem kazanır. Bugün kullanılan tıbbi müstahzarların aşağı yukarı yüzde 80'i oral veriliş içindir. Ayrıca kendi başına ilaç kullanmaya (self–medikasyona) en uygun olan sistemik ilaç veriliş yoludur.

Oral uygulamanın parenteral verilişe göre bazı **sorunları ve sakıncaları** vardır. Bunların başlıcaları şunlardır: Oral verilen ilaçların, absorpsiyondan sonra, sistemik dolaşıma girmeden önce mutlaka karaciğer gibi yıkıcı enzimatik etkinliği yüksek olan bir organın içinden geçmeleri gerektiğinden, bu yoldan verilme bazı ilaçların önemli ölçüde ve kişiden kişiye değişebilen derecede inaktivasyonuna (ilk geçişte eliminasyon, presistemik eliminasyon) yol açar. Ayrıca ilaçların çoğu mide–barsak kanalından tamamiyle absorbe edilmez. Bazı ilaçların fizikokimyasal özellikleri ya da sindirim enzimleri veya mide asiditesi tarafından yıkılmaları nedeniyle bu yoldan verildiklerinde absorbe edilebilme olanakları düşüktür. Ayrıca besinler ve/veya birlikte kullanılan ilaçlar, bazı ilaçların absorpsiyonunu bozabilir. Mide–barsak mukozasını tahriş ederek bulantı–kusma veya ishal yapan ilaçların oral yoldan verilmesi mümkün olmaz. Son olarak, ilaçların ağıza alınarak yutulması hastanın işbirliğini (kooperasyonunu) gerektirdiğinden, hasta bilinçsizse veya diğer bazı nedenlerle kooperatif değilse oral yoldan ilaç verilemez.

Oral farmasötik şekiller

Ağızdan verilecek ilaçlar, katı veya sıvı farmasötik şekiller halinde hazırlanırlar. **Katı farmasötik şekiller**in en sık kullanılanları tablet, film kaplı tablet, draje ve kapsüldür. Eskiden beri kullanılan bu **olağan farmasötik şekiller** üretilirken mide–barsak kanalında salıverme hızını yavaşlatacak özel bir işleme tabi tutulmazlar; bu nedenle bunlara farmakokinetikte **hemen–salan* ("immediate–release") tablet** ve benzeri adlar verilir. Tablet ve kapsüllerin mide–barsak kanalında salıverme hızını yavaşlatmak suretiyle, absorpsiyon süresini uzatmak için **modifiye–salan** ("modified release") şekilleri** yapılmıştır. Bunların iki türü **kontrollu salan (uzatılmış salan***)** ve **hız kontrollu farmasötik şekillerdir** (bkz. s. 24). Katı farmasötik şekillerin daha az kullanılan türleri barsakta açılan (enterik) kaplamalı tablet ("enteric coted tablet"), çiğneme tableti, jelül, pilül, granül, yığın toz (çok dozlu), tek dozlu toz (poşet, diğer adıyla saşe, veya paket içinde), efervesan (köpüren) tablet veya efervesan granüldür. **Sıvı farmasötik şekiller**, şurup, eliksir, oral solüsyon veya oral süspansiyon, damla (konsantre oral solüsyon), posyon ve emülsiyondur. Çok özel durumlarda ilaç solüsyonu veya besleyici madde solüsyonu, ağızdan veya burundan mideye özel bir kateter sokulmak suretiyle verilir; bu yönteme **gavaj** denir.

Biyoyararlanım

Biyoyararlanım, sistemik etki yapması için verilen bir ilaçtan vücudun ne kadar "yararlandığını" gösteren somut bir ölçüdür. Biyoyararlanım, geniş anlamıyla, "farmasötik şekil içinden aktif maddenin absorbe edilme ve vücuttaki etki yerine erişebilme hızı ve derecesi" olarak tanımlanabilir. İlaç ağız yolundan verildiği zaman **"oral biyoyararlanım"**dan söz edilir. Tedavi bakımından, ağızdan verilen ilacın absorpsiyonuyla ilgili iki önemli parametre: (i) **absorpsiyon hızı** ve (ii) **absorpsiyon derecesi (oranı)**, yani verilen dozun absorbe edilip sistemik dolaşıma ulaşma oranıdır (%). Esasen, bu iki ölçüt o müstahzarın ("ilaç ürününün") içinden ilacın "biyoyararlanım"ını belirler ve her iki ölçüt de ayrı ayrı önemlidir. Örneğin, eğer aynı ilacı eşit miktarda içeren iki müstahzarın belirli bir farmasötik şeklinden (örneğin tabletinden) ilaç aynı derecede absorbe ediliyor, fakat bunlardan birinden absorpsiyonu belirgin derecede yavaş, diğerinden hızlı ise, absorpsiyonu yavaş olan ilaç kan ve diğer vücut sıvılarında (en önemlisi, etki yerinde) daha düşük bir konsantrasyon oluşturur veya etki için gerekli olan konsantrasyona erişemeyebilir. O halde bu sonuncu müstahzardaki ilacın biyoyararlanımı, absorpsiyon derecesi aynı olsa bile, diğer müstahzarınkinden düşüktür.

İlaçların çoğu ağız yolundan alındıklarında, mide–barsak kanalından yüksek oranda absorbe edilirler; fakat bu oranın %100 olması olağan değildir. Oral uygulanan ilaçların biyoyararlanımını belirleyen önemli bir faktör, mide–barsak mukozasından portal kan dolaşımına geçtikten sonra karaciğeri aşıp vena *cava inferior*'a erişen ve oradan arteriyel kan dolaşımına ulaşan ilaç miktarıdır. Sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarının ağızdan **alınan doza oranına** (başka bir deyişle sistemik dolaşıma geçen fraksiyonel ilaç miktarına) **sistemik biyoyararlanım** adı verilir. **F simgesiyle** gösterilen bu değer, farmakokinetik ölçümlerde biyoyararlanım ile eş anlamlı olarak kullanılır. (F, yabancı dillerdeki fraksiyon sözcüğünden gelir). İlerideki sayfalarda açıklanan presistemik eliminasyonu (bkz. s.24-25) yüksek olan ilaçlar, mide-barsak kanalından % 100 veya buna yakın yüksek bir oranda absorbe edilseler bile sistemik biyoyararlanımları düşüktür; örneğin bu özelliği olan propranolol ve morfinin sistemik biyoyararlanımı %10 (F=0.1) dolayındadır. İlaçların oral biyoyararlanımlarının **ölçülmesi**ne bu kısmın sonunda değinilmiştir.

Absorpsiyon yeri

Oral alınan ilaçların başlıca absorpsiyon yeri **ince barsaklar**dır. Bunun iki ana nedeni vardır. **Birinci neden,** ince barsak mukozasının anatomik özelliğidir. İnce barsak uzun boru şeklinde bir organdır; mukozasında enine kıvrımlar (Kerckring kıvrımları), villuslar ve villuslar üzerin-

* hızlı salımlı veya hemen-salıveren de denilebilir.

** modifiye salımlı, modifiye salıveren veya salımı değiştirilmiş de denilebilir.

*** kontrollu salımlı, uzatılmış salımlı da denilebilir.

deki tek katlı silindirik epitel hücrelerinin lumene bakan yüzünde mikrovillus adı verilen çıkıntılar vardır. Bu durum, nisbeten ufak bir boşluğun çevresinde geometrik yüzey ile kıyaslanamayacak kadar geniş bir absorpsiyon yüzeyi sağlar. Şöyle ki yaklaşık 3 m boyunda ve 4 cm çapında olan ince barsağın kıvrımlar ve yüzey artıran diğer oluşumlar yok farzedilirse iç yüzey alanı 0.4 m^2 kadardır; bu alan kıvrımlar sayesinde 4 m2'ye ve villuslarla mikrovilluslar sayesinde yaklaşık 200 m^2'ye çıkar. **İkinci neden,** ilacın ince barsakta kalış (transit) süresinin görece uzun oluşudur. Ağızdan alman ilaç veya besinin ince barsağın sonuna (ileoçekal valfe) erişmesi için ortalama 5 saat geçer. Bunun ortalama 1/2–1 saati midede, kalan kısmı ince barsakta geçer.

İlacın kalış süresinin kısa ve mide mukoza yüzeyinin küçük oluşu nedeniyle **mide,** absorpsiyona genellikle çok daha az elverişlidir. Ancak midenin bazik ilaçların absorpsiyonuna dolaylı bir katkısı vardır. Katı farmasötik şekil halinde alınan bu tür ilaçlar (örneğin tablet şeklinde tetrasiklin hidroklorür), pH'si daha yüksek olan barsak suyunda iyi çözünemedikleri halde, asidik olan mide suyunda çabucak çözünürler ve esas absorpsiyon yeri olan ince barsağa çözünmüş ve absorpsiyona hazır durumda gelirler.

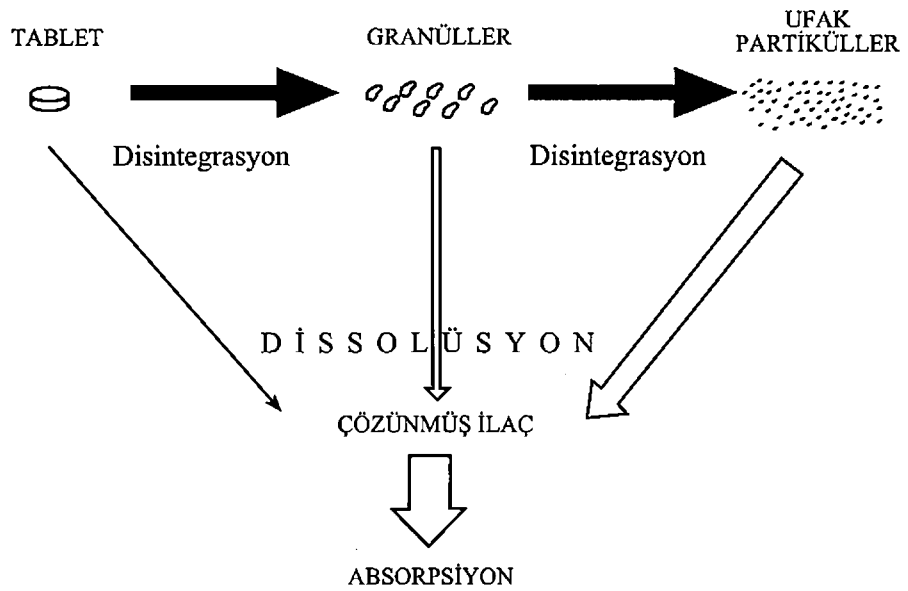
İlaçlar **kalın barsak** mukozasından da absorbe edilebilirler; ancak buradaki absorpsiyonun hızı ve derecesi ince barsağa göre, ilaçların çoğu için çok düşüktür. Bunun ana nedenlerinden biri, kalın barsak mukozasında villusların ve mikrovillusların bulunmamasıdır; diğeri ise kalın barsakta içeriğin iyice koyulaşması ve ilaç moleküllerinin mukoza yüzeyine temas şansının azalmasıdır. Aslında, su ve tuz dışında kalan besin maddeleri için de kalın barsak verimli bir absorpsiyon yeri değildir.

Ağızdan alınan ilaçlar ince barsağın yukarı kısmından tam olarak absorbe edilmemişlerse, barsakta kalan kısımları aşağı doğru ilerledikçe, **barsak mikroflorası** tarafından salgılanan enzimlerin etkisine, artan bir oranda maruz kalır. Normal durumda duodenum, jejunum ve ileumum yukarı kısmının lumeninde mikroorganizmalar hiç bulunmaz veya çok seyrektir, fakat ileumun alt kısmından itibaren lumendeki mikroorganizma popülasyonu artar ve kolonda maksimuma erişir. Feçesin kitlesinin yaklaşık %20'sini canlı bakteriler ve diğer mikroorganizmalar oluşturur. Barsak mikroflorası, barsağın yukarı kısmında absorbe edilmeyen bazı ilaçları metabolize ederek onları ile um ve kolonda absorbe hale getirip absorpsiyona yardım edebilir.

İlaçların mide–barsak kanalından absorpsiyonunu etkileyen fizikokimyasal özellikleri

1. Farmasötik şeklin katı veya sıvı oluşu: Katı farmasötik şekil halindeki ilaçların **absorpsiyonundan önce** mide ve barsak lumeninde **iki önemli fiziksel olayın** meydana gelmesi gerekir: (i) Farmasötik şeklin (örneğin tabletin) ufak taneciklere parçalanması (**ufalanma veya disintegrasyon**). (ii) Tanecikler içindeki ilacın moleküllerinin mide ve/veya barsak suyunda çözünmesi (**dissolüsyon**). Bu olaylar şematik olarak Şekil 3.1'de gösterilmiştir. Midede bazı besinlerin bulunması, ilaç etkisine veya hastalıklara ya da geçirilmiş mide ameliyatına bağlı olarak mide boşalmasının hızlanması gibi durumlarda veya farmasötik şeklin üretimindeki bir değişiklik ya da hata nedeniyle bu aşamaların yavaşlaması veya gerçekleşememesi halinde ilacın absorpsiyonunda gecikme, bazen de azalma olabilir. Absorpsiyonu hızlı olan ilaçlar için katı farmasötik şeklin disintegrasyon ve dissolüsyon hızı, genellikle absorpsiyon hızından daha düşüktür. Bu durumda absorpsiyon hızı, **dissolüsyon hızına bağımlı** olur. Yavaş absorbe edilen ilaçlar için **tersi geçerlidir.**

Farklı katı farmasötik şekillerin disintegrasyon ve dissolüsyon hızları farklı olabileceği gibi, sıvı farmasötik şekiller içindeki ilaçlar, süspansiyon veya mikrokristaller halinde değillerse, yukarıdaki aşamalardan geçmeksizin doğrudan doğruya absorbe edilebilirler. Bu nedenle, ilaç sıvı farmasötik şekil halinde verildiğinde, katı farmasötik şekil halinde verilmesine göre gastrointestinal kanaldan **daha hızlı** ve **bazen daha fazla** absorbe edilir ve bu da etkisinin daha erken başlamasını sağlar. Ancak, ağızdan verilen ilaçların sıvı farmasötik şekiller içinde olmasının,



Şekil 3.1. Tablet ve benzeri bir katı farmasötik şekildeki ilaçların disintegrasyon, dissolüsyon ve absorpsiyonunun şematik gösterilişi. Disintegrasyonun granüllerden ufak partiküller haline geçişle ilgili ikinci fazına **deagregasyon** adı da verilir.

biyoyararlanım bakımından istenilir bir durum olmasına karşın, farmasötik yönden bazı sakıncaları vardır: (i) İlacın sıvı farmasötik şekilde hazırlanması halinde, hacminin artması nedeniyle ambalajlanması ve dağıtım için taşınması daha masraflı olur. (ii) Bazı ilaçların su içinde bozunmaları kolay olduğundan stabilitelerini (bozunmadan korunmalarını) sağlamak zor ve masraflı olabilir. (iii) Sıvı ilaçlar kaşık veya damla gibi değişken birimlerle alındığından katı şekilde alınmalarına göre daha fazla dozlam hatası yapılır. (iv) İlacın hoşa gitmeyen tadını veya kokusunu sıvı şekilde maskelemek daha zordur.

2. İlacın yağda ve suda çözünürlüğü (geçirilgenliği): İlaçların mide ve barsak mukozasından absorpsiyonları genellikle pasif difüzyon suretiyle olmaktadır. Bu nedenle mide-barsak çeperinin ilaç moleküllerine geçirgenliği ("permeabilitesi") absorpsiyon hız ve derecesinde önemli rol oynar. İlaçlar mide–barsak kanalı boyunca ilerlerken ortamın pH'si onların non–iyonize (lipofilik) olarak kalan fraksiyonunun artmasına ne kadar elverişli ise teorik olarak oradan o kadar fazla absorbe edilmeleri beklenir. Mide suyunun pH'si, kişiden kişiye değişebilmekle beraber, aç karnına 1.1–1.8 kadardır; yemekten sonra mide içeriğinin (kimusun) pH'si 3–4'e yükselir. Zayıf asid tabiatındaki ilaçların (asetilsalisilik asid gibi), mide sıvısı gibi düşük pH'li bir ortamda daha ziyade non–iyonize olarak bulunmaları nedeniyle, mideden daha fazla absorbe edilmeleri beklenir. Ancak bu öngörme aşağıda belirtilen **iki nedenden ötürü gerçeğe uymamakta** ve bu ilaçlar da mideden değil, barsaktan oldukça fazla bir oranda absorbe edilebilmektedirler: (i) Non–iyonize şekilde bulunma difüzyon hızını artırır, fakat öte yandan non–iyonize ilaç fraksiyonunun mide suyunda çözünme hız ve derecesi, iyonize fraksiyonununkine göre düşüktür; bu durum, dissolüsyonu olumsuz etkileyerek mideden absorpsiyonun yavaş ve az olmasına neden olur. (ii) Her ne kadar ince barsağın yüksek pH'sinde (4.2-6.8) asid niteliğindeki ilaçlar yüksek oranda iyonize olurlarsa da bu fizikokimyasal nedenden dolayı meydana gelmesi beklenen absorpsiyon azalması, ince barsaktan geçiş süresinin uzunluğu ve ince barsakta absorpsiyona elverişli yüzeyin midedekine göre çok geniş olması gibi absorpsiyonu artırıcı faktörler tarafından fazlası ile telafi edilir.

Bazik ilaçlar iyonizasyon durumları nedeniyle mideden absorbe edilmeye elverişli gözükmezler. Bunların iyonizasyon oranları barsağa geçtikten sonra azalır ve fizikokimyasal açıdan absorpsiyona daha uygun hale gelirler. Ancak mide suyu bazik ilaçların iyonize olup suda çözünebilmeleri için barsak suyundan daha elverişli bir ortamdır. Bu nedenle mideden geçme, daha önce kısaca değinildiği gibi, **bazik ilaçları çözünür duruma getirmek** bakımından önemlidir. Suda çözünürlüğü az olan bazı bazik ilaçlar midede tümüyle çözünür hale gelememişse çözünmeden kalan kısımlarının, barsakta daha fazla çözünemeyip, feçesle olduğu gibi atılma olasılığı vardır. Mide suyunun asiditesini azaltan etkenler (antasid ilaçlar ve simetidin gibi), sözkonusu ilaçların dissolüsyon ve dolayısıyla absorpsiyon derecesini önemli ölçüde azaltabilirler.

Yağ/su partisyon katsayısı 0.01–0.1 arasında olan yani lipofilikliği düşük olan ilaçlar barsaktan genellikle kısmen absorbe edilirler. Katsayısı 0.01'in altında olan kuvvetli organik bazlar (heksametonyum, neostigmin ve diğer kuvaterner amin türevleri ve bazı guanidin türevleri gibi), ortamın pH'sinden bağımsız olarak daima iyonize durumda olduklarından, gastrointestinal kanal mukozasından düşük oranda, genellikle %10'un altında, absorbe edilebilirler.

3. Tuz halinde olma: Zayıf asid niteliğindeki ilaçların sodyum, potasyum, ve kalsiyum **tuzları**, serbest asid şekillerine göre suda daha hızlı ve daha fazla çözünürler ve dissolüsyonun artmasından dolayı daha hızlı absorbe edilirler. Aynı nedenlerle zayıf baz niteliğindeki ilaçların serbest baz şekillerinden ziyade, suda daha fazla çözünebilen hidroklorür, hidrobromür, metilsülfat, ve benzeri tuzları kullanılır.

4. Partikül büyüklüğü: İlacın kristal veya partikül büyüklüğü de, dissolüsyon hızını etkilemesi nedeniyle mide–barsak kanalından absorpsiyonun hız ve derecesini değiştirir. Kristal veya partikül çapının azaltılması (**mikrokristalizasyon veya mikronizasyon**), suda az çözünen ilaçların dissolüsyon hızını ve absorpsiyonunu belirgin derecede artırır. Ancak, ilacın partikül büyüklüğünün fazla azaltılması ağızdan ilaç uygulanmasında her zaman istenilen bir husus değildir; bazı durumlarda sakıncalıdır. Bunun başlıca örnekleri şunlardır: (i) Nitrofurantoin ufak partiküllü tozdan yapılmış müstahzar şeklinde uygulanırsa mide–barsak kanalında çabuk çözünmesi nedeniyle daha fazla irritasyon yapar. (ii) Penisilin G ve eritromisin gibi midenin asid ortamında çabuk yıkılan ilaçlar ufak partikül halinde uygulanırlarsa mideden geçerken fazla çözüneceksleri için orada yıkılma olasılıkları artar. (iii) Hidrofobik ilaçların ufak partikülleri sulu ortamda dağılınca termodinamik itme nedeniyle emilimi zor olan daha büyük kümeler (miseller) haline geçerler.

5. Kristal şekli: Bazı ilaçlar birkaç kristal şekline sahiptirler. Bu özelliğin, kristalize olan organik maddelerin % 40 kadarında bulunduğu bildirilmiştir. Kristal içindeki molekül veya iyonların düzenindeki değişikliğe bağlı olarak aynı kimyasal maddenin farklı kristal şekillerinde oluşuna **kristal polimorfizmi** denilir. Aynı maddenin kristal polimorfları dış görünüşleri bakımından farklı olmayabilirler. Her bir şekil, belirli bir kristal–içi termodinamik enerji düzeyini temsil eder. Belirli bir temperatür ve basınç altında bir polimorf diğerlerine göre daha stabildir. Stabil olmayıp yavaş veya hızlı bir biçimde stabil forma dönüşen kristal şekillerine **metastabil** şekiller denilir. Belirli bir ilacın kristal halinde bulunan şekillerinden başka **amorf** şekilleri de bulunur. İlaçların kristal şekilleri kimyasal bakımdan fark göstermedikleri halde, fiziksel özellikler, bu arada suda çözünme hızları ve dereceleri, bakımından fark gösterirler. Polimorf şekiller suda çözünme hızlarına göre şu şekilde sıralanırlar: Amorf > metastabil > stabil. İlacın dissolüsyon hızı düşükse ve bu durum absorpsiyonu kısıtlıyorsa, onun uygun bir metastabil formunun veya amorf şeklinin müstahzar yapımında kullanılması gerekir. Bazen müstahzar yapımında amorf şekil kullanılmışsa onun kristalize olmaması için veya uygun bir metastabil şekil kullanılmışsa onun elverişsiz diğer bir şekle dönüşmemesi için farmasötik şekil içine katkı maddesi konulması gerekir. Bir çok incelemede çeşitli ilaçların (aspirin, sulfonamidler, kloramfenikol palmitat, eritromisin, meprobamat ve klordiazepoksid hidroklorür gibi) farklı polimorflarının biyoyararlanımlarının değişik derecelerde olduğu bulunmuştur.

6. Solvasyon durumu: İlaç molekülleri solventin uçurulması sonucu solüsyon içinden kristal haline geçerlerken, içinde bulundukları solvent moleküllerini (çoğu zaman su molekülleri) kristal yapısı içinde düzenli bir oranda hapsederler. Bu tür kristallere genel bir adla **solvatlar** ve eğer solvent su ise **hidratlar** denilir. Solvatlar değişik kristal şekilleri halinde bulunurlar ve bu şekillere **psödopolimorflar** denilir. Aynı ilacın çeşitli psödopolimorflarının sudaki çözünürlükleri ve bu nedenle mide–barsak kanalından biyoyararlanımları farklıdır. Genellikle bir ilacın, varsa, hidrat şekli anhidrat şekline göre daha hızlı ve daha fazla çözünür. Diğer tür solvatlarda (alkolatlar gibi) sözkonusu ilişki çok daha karmaşıktır.

7. Kompleks oluşumu: Absorpsiyonu etkileyen diğer bir fizikokimyasal faktör kompleks oluşumudur. Suda yavaş ve az çözünmesi nedeniyle biyoyararlanım sorunu oluşturan ilaçları başka ilaç veya maddelerle kompleks haline getirmek suretiyle biyoyararlanımları artırılabilir. Söz konusu komplekslerde genellikle iki molekülün zayıf bağlarla (hidrojen bağları gibi) reversibl bir şekilde bir araya getirilmesi öngörülür. Kompleks oluşturma suretiyle ilaç absorpsiyonunun artırılmasına bir örnek kafein ile kompleks yapılan ergotamin tartratın biyoyararlanımının artırılmasıdır. Ayrıca ilaçların barsakta safra asidleriyle veya tablet içine "ıslatıcı" olarak katılmış surfaktan maddelerle oluşturdukları kompleksler onların çözünürlük ve absorpsiyonlarını artırabilir.

İlaçların mide–barsak kanalında, suda çözünmeyen partikül şeklindeki ilaçlarla (aktif kömür, kaolin, vb.) veya makromoleküllerle ya da bazı çok değerlikli metal iyonları (Ca^{2+} ve Al^{3+} gibi) ile kompleks yapması onların absorpsiyonlarını azaltabilir. Kalsiyum, aluminyum ve magnezyum bileşiği veya sukralfat gibi antasidler, süt ve yoğurt gibi kalsiyumdan zengin besinler veya demir bileşiği antianemik ilaçlar tetrasiklinlerle şelat yaparak onların absorpsiyonunu azaltırlar. Benzer şekilde sukralfat, demir ve çinko bileşikleri ile fluorokinolon türevi antibakteriyel ilaçlar arasında da şelat oluşumu söz konusudur.

İlaçların mide–barsak kanalından absorpsiyonunu etkileyen fizyolojik faktörler

İnce barsaktan absorbe edilen ilaçların etkisinin başlama süresi, **midenin boşalma süresi**ne göre azalıp artabilmektedir. Bunun nedeni boşalma süresindeki değişmenin ilacın esas absorpsiyon yeri olan ince barsağa erişme süresini etkilemesidir. Yemekten sonra midenin boşalması eksponensiyel bir biçimde gelişmekte ve normal olarak mide boşalmasının yarılanma ömrü (mide içeriğinin hacminin yarıya inmesi için geçen süre) 20–60 dakika arasında değişmektedir. Mide boşalmasının gecikmesi sonucu ilacın asid ortamda fazla kalması, asidik ilaçların dissolüsyonunu geciktirir, **bazik ilaçların dissolüsyonu**nu ise artırır; böylece birinci tür ilaçların absorpsiyonu azalabilir, ikincilerin absorpsiyonu ise artabilir. Boşalmanın gecikmesi, asid ortamda veya mide suyundaki enzimler tarafından **parçalanan ilaçlar**ın da biyoyararlanımını azaltır.

Çeşitli faktörler midenin boşalma hızını etkileyebilirler. Mide içeriğinin hacminin artması, yağlı besinler, sıcak besinler, heyecan, fazla efor, yüksek konsantrasyonda elektrolit ve hidrojen iyonu, fazla visköz sıvılar, bazı ilaçlar (örneğin antikolinerjik ilaçlar, gangliyon blokörleri, nikotin, morfin ve diğer opioidler, levodopa, beta–adrenerjik agonistler ve amfetaminler), ayakta durma, mide ülseri (fakat duodenum ülseri değil), hipokalemi, hiperglisemi ve diabetik gastroparezi midenin boşalmasını **geciktirir.** Öte yandan, açlık, soğuk besinler, dilüe solüsyonlar, hafif egzersiz, yatma (özellikle sağ yan üzerine), duodenum ülseri, Zollinger–Ellison sendromu ve vagotomi midenin boşalmasını **hızlandırır.**

Barsak motilitesi (hareketliliği, peristaltik hareketler), barsaktan ilaç absorpsiyonunu etkilemesi beklenen bir diğer faktördür. İshal halinde olduğu gibi barsaktan geçişin hızlanması absorpsiyonu azaltır. Buna karşılık barsak motilitesinin azalmasının (bazı hastalık hallerinde veya antikolinerjik ya da gangliyon blokörü ilaçların alınması halinde olduğu gibi), barsaktan geçiş süresini uzatması nedeniyle absorpsiyon oranını artıracağı düşünülebilir. Ancak, bu durumda barsak içeriğinin çalkalanması azalmış olduğundan katı farmasötik şekilde verilen ilacın disintegrasyonu, dissolüsyonu ve ayrıca ilaç moleküllerinin mukoza yüzeyi ile temas olanağı azalmıştır. Bu nedenlerle, özellikle katı farmasötik şekil içinde verilen ilaçların absorpsiyon oranı, motilite azalması halinde normal durumdakinden bazen daha düşük olabilir. Bazı ilaçlar, özellikle aktif transport veya kolaylaştırılmış difüzyon suretiyle absorbe olanlar, ince barsağın sadece belirli ve kısa bir segmentinden geçerken absorbe edilirler. Örneğin demir veya tiamin ve riboflavin gibi vitaminler ince barsağın yukarı kısmından absorbe edilirler. B_{12} vitamini ise ileumda absorbe edilir. Barsak motilitesinin artması özellikle bu tür ilaçların absorpsiyonunu büyük ölçüde azaltır.

Bazı ilaçlar (alkol, atropin, klasik antihistaminikler ve kloramfenikol gibi) gastrointestinal kanal mukozasından kolayca ve tam olarak absorbe edildiklerinden yukarda sayılan çeşitli faktörler tarafından fazla etkilenmezler; fakat ilaçların çoğu mide–barsak kanalından normalde bile yavaş ve ancak kısmen absorpsiyona uğrarlar ve kalan kısımları feçesle atılır. Bu son gruptaki ilaçların absorpsiyon hız ve oranları yukarıda sayılan çeşitli faktörler tarafından daha çok etkilenir.

Bazı ilaçlar için, mide–barsak kanalından absorpsiyon hızı ve oranı bakımından, **kişiler arasında önemli farklar** bulunmaktadır. Bu durum bazen, yukarıda absorpsiyonu etkilediği belirtilen fizyolojik faktörler yönünden kişiler arasında varolan farktan ileri gelir. Bazı ilaçlar (oral antikoagülan ilaçlar gibi) absorpsiyon oranlarının kişiler arasında büyük ölçüde değişmesi ile tanınmışlardır.

Mide–barsak mukozasından geçen **kan akımının** dolaşım şoku ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda azalması, ağızdan alınan ilaçların absorpsiyonunu geciktirebilir ve azaltabilir. Son olarak, barsak epitel hücresinin apikal membranında bulunan ve ATP'ye bağımlı bir aktif transport proteini veya işlevsel bir adla dışa-atım ("efflux") pompası olan **P–glikoprotein ve benzeri transportörler** hücre içine giren bazı ilaç moleküllerini barsak lumenine atmak suretiyle onların absorpsiyonunu önler (örneğin siklosporin ile olduğu gibi).

Malabsorpsiyon durumlarında ilaç absorpsiyonu: İnce barsaktan besin öğelerinin absorpsiyonunun bozulmasına bağlı bir semptom kompleksi diye tanımlanan malabsorpsiyon sendromunda ilaçlardan bazılarının absorpsiyo-

Tablo 3.2

Optimal derecede absorbe edilebilmesi için aç karna veya yemekte ya da yemeğe göre sabit bir zamanda alınması gereken ilaçlar[1]

Aç karna alınması gerekenler		Yemekte veya yemeğe göre sabit bir zamanda alınması gerekenler	
Penisilinler	Klorambusil	Nitrofurantoin	Dikumarol
Tetrasiklinler	Melfalan	Griseofulvin	Fenitoin
İzoniazid	Merkaptopurin	Klorokin	Lovastatin
Levodopa	Metotreksat	Retinoidler	Siklosporin
Midazolam	Bifosfonatlar	Metoksalen	

1. Neuvonen ve Kivistö, 1989'dan değiştirilerek alınmıştır.

nu değişikliğe uğrayabilir. Aynı değişiklik esas olarak terminal ileumun hastalığı olan Crohn hastalığında da oluşur. Ayrıca total gastrektomi ve ince barsak rezeksiyonları gibi mide–barsak kanalının fizyolojisinde önemli değişiklikler yaratan durumlarda da bazı ilaçların absorpsiyonu azalabilir.

Besinlerin ilaç absorpsiyonuna etkisi

Ağızdan alınan ilaçların çoğunun, besinler gibi, yemek sırasında alınmaları adet olmuştur. İlacın, yemek zamanı ve gerektiğinde gece yatma saati gibi belirli zamanlarda alınması hastanın uyuncunu artırır ve dozların atlanmaksızın alınmasına yardım eder. Bebeklerde ağızdan ilaç verilişinin süt ve mama ile birlikte olması çoğu zaman bir zorunluluktur. Bazı ilaçların ise mide–barsak mukozası üzerine tahriş edici etki yapmaları, onların yemekle birlikte alınmalarını gerektirir.

Yukarıda belirtilen durum, ilaç absorpsiyonunun besinler tarafından değiştirilip değiştirilmediğinin bilinmesinin önemini ortaya koyar. Bazı ilaçlar, özellikle yeni çıkan bazıları, insanlarda bu yönden incelenmiştir; fakat pek çoğu halen incelenmemiş durumdadır. Bu incelemelerde, yemekte veya aç karna ilaç alan kişilerde, ilacın absorpsiyon hızı ve derecesi plazma konsantrasyonu – zaman eğrisindeki değişmeye bakarak karşılaştırılır. Genel bir kural olarak **son yemekten iki saat sonra başlayan ve gelecek yemekten bir saat önce biten süre** içinde ilaç alınması aç karna alınma olarak kabul edilir. Yemeğe belirtilen sınırlardan daha yakın olan bir zamanda ilaç alınırsa, absorpsiyon yemek sırasındaki kadar olmasa bile besinden etkilenebilir.

Kural olarak aç karna veya tok karna ilaç alınması ilacın **absorpsiyon oranını** (bu anlamdaki biyoyararlanımını) **genellikle değiştirmez**; fakat absorpsiyonun hızını değiştirebilir. Aç karna alınan ilaç midede uzun süre kalmadan barsağa geçtiği için daha hızlı absorbe edilir, plazma düzeyi daha hızlı yükselir ve daha yüksek doruk konsantrasyon oluşturur. Bu nedenle etkisi daha çabuk başlar; etki şiddetinde artma olabilir. Ek olarak, aç karna ilaç alındığında, tokken ilaç alınması haline kıyasla, ilaç moleküllerinin midede bulunan besin parçacıkları ve mide mukozasını kaplayan musin tabakası tarafından adsorpsiyon veya kompleks oluşması suretiyle tutulması az veya hiçtir. Bu durumda bazı ilaçların absorpsiyonu daha erken başlayabilir ve nadiren de absorpsiyon oranı biraz artabilir. Öte yandan yemeğin çok az sayıda ilacın absorpsiyon oranını artırdığı saptanmıştır. Ancak absorpsiyon oranı artması çoğu zaman sanal bir durumdur; gerçekte yemek, ilacın karaciğerde presistemik eliminasyonunu azalttığı için sonuçta sistemik biyoyararlanımım artırmış olur.

Vurgulanması gereken diğer bir nokta, absorpsiyonun çabuk olması ve etkinin çabuk başlamasının sadece **tek doz halinde ilaç alındığında önemli** olmasıdır. Örneğin baş ağrısı ve benzeri akut ağrılar için veya uyumak için ilaç alındığında bu nokta önemlidir. Birçok hastalıkta ilaçlar günlerce, haftalarca veya aylarca hergün belirli aralarla tekrarlanan dozlarda alınırlar. Bu durumda, ilacın plazmada plato konsantrasyonu (bkz. 7. Konu) oluşturmasından sonra, bireysel dozların absorpsiyonunun yavaşlaması veya hızlanması olayı, absorpsiyon oranı değişmediği sürece ortalama plato konsantrasyonunu ve ilacın etki şiddetini değiştirmez.

Absorpsiyon gecikmesinin, **ilacın etki şiddetine yansımasının** derecesi eliminasyon yarılanma ömrüne bağlıdır. Gecikme eliminasyon yarılanma ömrü kısa olan ilaçların terapötik etkilerini azaltır; yarılanma ömrü orta veya uzun olan ilaçların ise terapötik etkilerinin başlamasını geciktirmekten başka bir sakıncaya neden olmaz. Ancak, doz–yanıt eğrisi dik olan ilaçlar ve terapötik indeksi veya diğer bir deyişle terapötik penceresi dar olan ilaçların kullanımı sırasında, absorpsiyonunun besinlerle azalması veya artması **önemli klinik sorunlara** neden olabilir. Besinin ilaç absorpsiyonunda yaptığı değişikliğe yönelik incelemelerden bazılarının sonuçları Kitabın 4. Baskısının 1. Cildinde gösterilmiştir (bkz. s. 49).

Besinlerin ilaç absorpsiyonunu etkilemesinde rol oynayan faktörler: Besinlerin ilacın absorpsiyonunun hızını veya derecesini değiştirmesinde birçok faktör rol oynar.

(i) Mide boşalması: Besinler tarafından mide boşalması geciktirilir. Bu gecikmenin ilaçların absorpsiyonu üzerine etkilerinden yukarıda ayrıntılı olarak söz edilmiştir.

(ii) Mide salgısı ve safra salgısı: Yemek sırasında midenin asid ve enzim salgısı artar. Bu durum anılan salgılara dayanıksız ilaçların yemekle birlikte alındıklarında biyoyararlanımlarının azalmasının diğer bir nedenini oluşturur. Yemekten bir süre sonra midenin boşalmaya başlaması, duodenum içine safra salgılanmasını artırır. Safra asidleri, sürfaktan etkileriyle suda az çözünen bazı ilaçların ince barsakta dissolüsyon ve absorpsiyonunu artırabilirler.

(iii) İlaçla birlikte alınan sıvı miktarı: Bol su ile birlikte alınma genellikle absorpsiyonu çabuklaştırır ve artırır. Bunun başlıca **dört nedeni** vardır: (i) Dilüe durumda olan yani fazla hacimde bulunan solüsyon, midede gerilim reseptörlerini uyararak mide boşalmasını kolaylaştırır; hipertonik sıvı ise mide boşalmasını geciktirir. (ii) Osmolalitesi düşük olan solüsyon ile kana net su (solvent) transferi artar ve su ile birlikte ilaç absorpsiyonu da hızla-

nır. (iii) Bol su ile birlikte alınma, suda az çözünen ve dissolüsyon sorunu olan ilaçların dissolüsyonunu ve sonuçta absorpsiyonunu artırır. Bu nedenle aspirin, ampisilin, tetrasiklinler ve demir tuzlarının fazla su ile alınması tavsiye edilir. (iv) Bol su, midenin asiditesini biraz olsun dilüe ederek ve mide boşalmasını hızlandırarak aside görece dayanıksız ilaçların (örneğin kloksasilin, ampisilin, eritromisin ve eritromisin stearat ve özellikle penisilin G gibi) absorbe olma olanağını artırır. Ancak, genel olarak tüm ilaçları alırken su yerine meyve suyu veya gazlı (CO_2'li) içkiler (kola, gazoz vb.) gibi asid nitelikte sıvılar kullanılmamalıdır.

(iv) Besin ve besin öğeleri ile fiziksel etkileşme: Besin içindeki çok değerlikli metal iyonlarıyla veya protein parçalanma ürünleriyle ya da sindirilmeyen makromoleküllerle ilaç molekülleri kompleks oluşturabilirler. Bu durum absorpsiyonu azaltır. Ayrıca mide ve barsakta besin maddeleri ve posaları, ilaç moleküllerinin mide veya barsak mukoza yüzeyine erişme şanslarını kitleleri ile engellerler. Bunun sonucu ilaçların gerek pasif difüzyon ve gerekse aktif transport suretiyle absorpsiyonları azalabilir.

(v) Splanknik kan akımı: Yemek sırasında, verilen besinlerin türüne göre değişen bir ölçüde, splanknik (mide-barsak kanalı ve karaciğer) kan akımının genellikle arttığı bulunmuştur. Proteinlerden zengin sıvı besinler, kan akımını artırdıkları halde, glukozdan zengin sıvı besinlerin splanknik kan akımında geçici bir azalma yaptığı saptanmıştır. Ancak söz konusu kan akımını, besin alınmasından başka, yemek sırasındaki ve yemekten sonraki fiziksel ve ruhsal durum da (istirahat halinde ve gevşemiş olma gibi) etkiler. Splanknik kan akımının hızlanması, absorbe edilip karaciğerden geçen ilaçların **hepatik ekstraksiyon oranını** azaltır. Bu durum, ilk geçişte eliminasyon oram yüksek olan ilaçların biyoyararlanımını artırır.

Besinle birlikte ilaç alınışının absorpsiyonu etkileme dışındaki önemi: Mide mukozasını tahriş eden veya bulantı, kusma ya da mide ile ilgili diğer bozukluklara neden olan bazı ilaçların besinle alındığında absorpsiyonu biraz azalsa ve gecikse bile, tahrişi önlemek için yemekte alınması tavsiye edilir. Bu tür ilaçlara örnek olarak aspirin, diğer antiinflamatuvar analjezikler, sulfonamidler, sulfonilüreler, glukokortikoidler, metronidazol, tetrasiklinler, nalidiksik asid, klorpromazin, etakrinik asid, hidroklorotiazid, klorotiazid, triamteren, demir tuzları, potasyum klorür, bromokriptin, allopurinol, levodopa ve karbamazepin sayılabilir.

Absorpsiyon yerini, süresini ve hızını kontrol eden özel farmasötik şekiller

Barsakta açılan kaplamalı tablet, draje veya kapsül: Mide suyunda pepsin veya asid etkisi altında parçalanan ya da mide mukozasını tahriş eden ilaçlar, mide ortamında ayrışmayan, fakat barsakta çözünüp ortadan kalkan bir maddeden (keratin, jelatin, stearat türevleri, selüloz asetat ftalat ve lak gibi) yapılmış kapsül içinde veya bu maddelerden oluşan film ile kaplanmış tabletler veya draje şeklinde hazırlanırlar. Bunlar, barsakta pH'nin 5'ten yukarı olduğu bölgede parçalanarak içlerindeki ilacı salıverirler. Bu tür farmasötik şekiller barsakta açılan (enterik) kaplamalı veya mideye-dirençli (gastrorezistan) tablet, draje veya kapsül olarak anılırlar. Ancak her film kaplamalı tablet, barsakta açılan kaplamalı değildir. **Film kaplama, şeker kaplama (draje)** veya ilacı **kapsül** içine koyma, çoğu zaman etkin maddeyi nem ve güneş ışığı gibi bozucu çevre koşullarından korumak veya kötü lezzetini saklamak için yapılır ve kaplama maddesi olarak genellikle metilselüloz ve karboksimetilselüloz kullanılır. Bazı müstahzarlarda kaplama, tabletin veya kapsülün etrafına değil onların içine konulan yüzlerce granül veya partikülün etrafına yapılmıştır (mikrokapsüller).

Modifiye–salan (modifiye salımlı veya salımı değiştirilmiş) farmasötik şekiller: Ağızdan alınan kısa etki süreli ilaçların etki süresini uzatmak, onların daha uzun (en az 2 kat daha uzun) aralıklarla, tercihan günde bir kez alınmasını sağlamak ve hemen salan olağan farmasötik şekillerde günde birkaç kez alındıkları zaman ilaç kan düzeyinde meydana gelen büyük genlikli dalgalanmaları önlemek için, mide–barsak kanalında ilacı yavaş salıveren ve diğer adıyla uzatılmış etkili tablet ve kapsül şekilleri yapılır. İlacın daha uzun aralıklarla alınması, hastanın uyuncunu artırır ve doz aralarında (özellikle uyku sırasında) vücuttaki ilaç konsantrasyonunun subterapötik düzeye düşmesini önler. Bu tür farmasötik şekillere yabancı literatürde **sürekli salan (sürekli salımlı, sustained release), yavaş salan (yavaş salımlı, slow release, SR) ve gecikmeli (retard)*** tablet, kapsül veya draje gibi adlar verildiği gibi, "extentab", "spansule" vb. gibi patentli adlar da kullanılır.

Yukarıda değinildiği gibi ilaçların mide–barsak kanalından absorpsiyon hızı, kısmen onların farmasötik şekillerinin disintegrasyon ve dissolüsyon hızına bağlıdır. Modifiye salıveren şekillerin yapılmasında bu ilkeden yararlanılır ve çeşitli farmasötik teknoloji yöntemleri ile farmasötik şeklin **disintegrasyon ve dissolüsyon hızı azaltılır;** böylece ilacın barsaktan absorpsiyon süresi ve bunun sonucunda etki süresi uzatılır. Hasta uyuncunu artırma avantajına karşın, modifiye salıveren şekillerde absorpsiyon oranındaki, dolayısıyla biyoyararlanımdaki değişkenlik önemli derecede olabilir. Bunlar, hemen–salıveren olağan tablet veya kapsüllere göre daha seyrek alındıkları için onlara göre içlerine daha fazla (bazen 2–3 katı) ilaç konulmuştur; bu nedenle olağan–dışı olarak yapım hatası sonucu ilacı çabuk salıverirlerse **(doz dampingi** olayı), akut ilaç zehirlenmesine neden olabilirler.

Modifiye salan farmasötik şekillerin gereği ve yararı, ilacın **eliminasyon yarılanma ömrü**ne ve dolayısıyla olağan şekillerinin günlük alınma sıklığına göre değişir. Günde 3 kez veya daha sık alınması gereken ve eliminasyon yarılanma ömrü 4 saatin altında olan ilaçların modifiye–salan farmasötik şekilleri genellikle gerekli ve yararlıdır.

Hız kontrollu farmasötik şekiller: İçindeki ilacı önceden saptanmış sabit bir hızda (sıfır derece kinetiğine göre) ve belirli bir süre boyunca salıveren farmasötik şekillerdir; bu farmasötik şekillere **"terapötik sistemler"** adı verilir. Bunların ağızdan verilenlerine **gastrointestinal terapötik sistemler** (GİTS) adı verilir. Oral uygulananların çoğu OROS simgesi ile adlandırılan oral osmotik terapötik sistemlerdir. Tablet şeklindeki bu sistemde ilaç özel bir ozmotik (suda çok çözünen) madde ile karıştırılmış ve yarı-geçirgen bir membran özelliği gösteren sert bir filmle kaplanmıştır. Bu kaplama üzerinde ilacın salıverildiği ufak bir delik bulunur. Bronkodilatör bir ilaç olan salbutamolun bu şekilde etkisi uzatılmış tableti (Volmax tablet) ve benzer nitelikteki bir nifedipin tableti (Adalat Chrono) Türkiye'de pazarlanmıştır.

---

* Rötar diye okunur.

İlacın mide–barsak kanalından absorpsiyonu ile sistemik dolaşıma girişi arasında meydana gelen olaylar

İlk geçişte eliminasyon (presistemik eliminasyon): Mide–barsak mukozasından absorbe edilme sırasında ilaç molekülleri mukozanın kapilerlerinden portal dolaşıma girerler. Mide–barsak mukozası içinden ve özellikle, portal kan içinde karaciğer lobüllerinin sinusoidleri içinden geçerken çoğu ilaç, mukoza epitel hücreleri veya karaciğer hücreleri içine alınırlar ve bu hücreler içindeki enzimler tarafından önemli ölçüde metabolize edilip inaktif metabolitlere dönüştürülürler; bazı ilaçların değişmemiş şekli ve/veya metabolizma ürünleri (metabolitleri) safraya itrah edilirler. **Barsak epitel hücreleri** ilaç yıkan bazı enzimler (örneğin glüküronat, sülfat, metil ve glutation konjügasyonu yapan veya ilaçları oksidleyen **inaktive edici enzimler) içerir,** hatta bazıları bu hücrelerde (örneğin ilaçların pekçoğunun metabolizmasına katkıda bulunan CYP3A4 enzimi) karaciğer hücresindekine yakın düzeyde bulunur. Ayrıca barsak epiteli ve karaciğer hücreleri üzerinde bulunan P-glikoproteini (P-gp) ve diğer **dışa-atım (efflux) transportörleri** (bkz. 6. Konu) ilaçların sırasıyla barsak lumenine ve safraya atılmasını artırarak eliminasyonu artırırlar. Absorbe edilen ilacı sistemik kan dolaşımına ulaştıran yol üzerinde, sözü edilen olaylara maruz kalmaları sonucu ilaç moleküllerinin tümü sistemik dolaşıma (*vena cava inferior*'a) ulaşamaz. Bu olaya **ilk geçişte eliminasyon, presistemik eliminasyon** ve **ilk geçiş tesiri** gibi adlar verilir. İlaçların çoğu için presistemik eliminasyon önemli ölçüde meydana gelmez. Ancak bu olaya önemli ölçüde maruz kalanlar, yani oral biyoyararlanımları bu nedenle çok düşük olan ilaçlar, vücuda ilk girişlerinde karaciğerden geçmeyi gerektirmeyen diğer yollardan (parenteral, sublingual gibi) kullanılırlarsa bu sakıncadan kurtulunabilir.

İlk geçişte önemli ölçüde eliminasyona uğrayan bir ilacın karaciğerde eliminasyonunu sağlayan enzimin veya transportörün inhibe edilmesi, o ilacın sistemik dolaşıma daha fazla girmesine ve toksisitesinin artmasına neden olabilir; bu durum statin türü ilaçlar (pravastatin gibi) ve metformin ile gözlemlenmiştir.

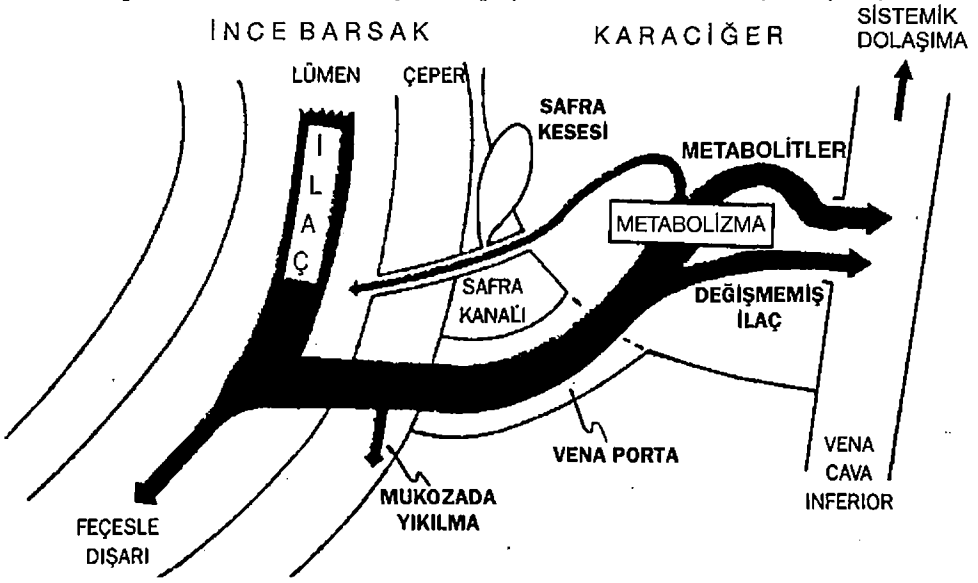
İlk geçişte fazla eliminasyona uğrayan ilaçlar genellikle **fazla lipofilik**tirler; bundan dolayı absorpsiyonları % 100'e yakın oranda olur; fakat sistemik biyoyararlanımları, çoğu zaman % 50'nin altındadır. Bu nedenle **oral ve parenteral dozları arasında büyük fark** vardır. İlk geçişte eliminasyon gösteren ilaçların diğer özelliklerine Kitabın 10. Baskısında değinilmiştir (bkz. s.26).

Enterohepatik döngü: Karaciğer lobülleri içindeki sinusoidlerden geçerken, karaciğer hücreleri tarafından kısmen yakalanan ilaçlardan bazıları, metabolize edildikten sonra, **safra içinde itrah edilirler.** Karaciğer hücresinde ilaçtan oluşan **glüküronat ve sülfat metabolitleri (konjügatları)** safra içinde ince barsak lumenine geldiğinde orada bulunan beta–glüküronidaz ve sülfataz enzimleri tarafından hidroliz edilir. Glüküronat veya sülfat metaboliti absorbe edilmediği halde, hidroliz sonucu oluşan serbest şekildeki ilaç absorbe edilerek tekrar karaciğere gelir. İlacın bir kısmı sistemik dolaşıma geçerken kalanı tekrar safraya itrah edilir. İlacın bir kısmının, giderek azalan bir şekilde, ince barsakla karaciğer arasında bu şekilde dolanmasına **enterohepatik döngü** (siklus) adı verilir. Bu olay ağızdan alınan ilaçların etki sürelerinin uzamasına neden olur. Kloramfenikol, klorpromazin, dijitoksin ve steroid yapılı bazı ilaçlar bu olaya maruz kalan ilaçlara örnektirler.

İlacın konjügat şeklindeki inaktif metabolitlerinin hidrolizini sağlayan yukarıda belirtilen enzimler kısmen **barsak mikroflorasındaki mikroorganizmalar** tarafından barsak lumenine salgılanırlar. Bazı antibiyotiklerle tedavi sırasında mikroflora azalmış olduğundan, enterohepatik döngüye uğrayan ilaçların barsakta hidrolizi ve geri alınması ve dolayısıyla ilacın etkinliği azalır. Ampisilin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerin, oral kontraseptif steroidlerin etkinliğini azaltabilmeleri bu şekilde açıklanır.

Oral biyoyararlanımın ölçülmesi, mutlak ve göreli biyoyararlanım

Oral yoldan verilen bir ilacın biyoyararlanımının ölçülmesi için 1963'de Dost adlı bir araştırıcı ilacın plazma konsantrasyonu – zaman eğrisinin çizilmesine dayanan basit bir yöntem geliştirdi. Bu yöntemin dayandığı orijinal gözlem, bir ilacın belirli bir öznede i.v. yoldan injeksiyonundan sonra belirli aralıklarla kan nümunesi alınıp plazmadaki ilaç düzeyi ölçüldükten sonra çizilen **plazma kon-**



Şekil 3.2 İnce barsaktan kısmen absorbe edilip vena porta içinde karaciğere ulaşan ve önemli ölçüde ilk–geçişte eliminasyona uğrayan bir ilacın absorpsiyonunun ve absorpsiyondan sonra barsak çeperi ve karaciğerde meydana gelen değişmelerin şematik gösterilişi. Sistemik biyoyararlanım, karaciğeri aşan ve vena cava inferior üzerinden sistemik dolaşıma giren değişmemiş ilaç miktarının alınan oral doza oranıdır.

santrasyonu–zaman eğrisi altında kalan alanın (EAA'nın) (bkz. 6. Konu) doz ile orantılı olmasıdır; örneğin doz % 50 artırılırsa, EAA da % 50 artar. Bu duruma göre i.v. doz (D_{iv}) ile eğri altında kalan alan (EAA_{iv}) arasındaki ilişki matematiksel olarak şöyledir:

$$Div = K \times EAA_{iv}$$

Burada K, orantı sabitidir (ileride 6. Konu'da açıklandığı gibi bu sabite ilacın total klirensine eşittir). İntravenöz injeksiyonla ortaya konulan yukarıdaki ilişki, **EAA'nın sistemik kan dolaşımına giren ilaç miktarı ile orantılı olması** şeklinde ifade edilebilir.

Oral yoldan verilen ilaçlar için ise, ilacın sistemik biyoyararlanımının göstergesi olan **"F değeri"** oral doz (D_{po}) ile çarpılırsa, dolaşıma giren ilaç miktarı ortaya çıkar ve aşağıdaki eşitlik geçerlidir (F'nin anlamı s.19'da açıklanmıştır). Burada EAA_{po} ilacın D dozunda ağızdan alınmasından sonra çizilen plazma konsantrasyonu–zaman eğrisinin altında kalan alandır:

$$F \times D_{po} = K \times EAA_{po}$$

Aynı kişide aynı ilaç için K değişmeyeceğinden yukarıdaki iki denklem, eşitliğin bir tarafı K olacak şekilde yeniden düzenlenirse diğer taraflar arasında aşağıdaki ilişki vardır:

$$\frac{F \times D_{po}}{EAA_{po}} = \frac{D_{iv}}{EAA_{iv}}$$

Buna göre F (biyoyararlanım) aşağıdaki formülle bulunur:

$$F = \frac{EAA_{po}}{EAA_{iv}} \times \frac{D_{iv}}{D_{po}}$$

Yukarıda belirtilen yaklaşıma göre, gönüllülerde ilacı belirli bir dozda bir seferinde i.v. injeksiyon ve infüzyonla ve diğer seferinde oral vermek suretiyle toplam iki kez plazma konsantrasyonu–zaman profili incelemesi yapmak ve EAA'ları hesaplamak suretiyle o ilacın biyoyararlanımı belirlenir. Aynı yaklaşımla sadece oral biyoyararlanım değil ilacın rektal, transdermal, ciltaltı, intramüsküler vb. intravenöz–dışı yollardan uygulanmasına ait biyoyararlanımı da belirlenebilir. Bu biçimde, oral veya başka intravenöz–dışı bir yoldan verilen ilaç için, onun sistemik dolaşıma ulaşan miktarının, yüzde yüz absorpsiyona olanak veren intravenöz yoldan, mümkünse aynı dozda, ilaç verilmesi ile sistemik dolaşıma giren ilaç miktarına oranlanması ile bulunan biyoyararlanıma **mutlak ("absolute") biyoyararlanım** denir. Eğer ilacın suda yeterince çözünmemesi, fazla toksik olması vb. nedenlerle intravenöz uygulanması olanaksız ise, bu durumda mutlak biyoyararlanım belirlenemez. Bunun yerine, ilacın intravenöz yol dışında en yüksek biyoyararlanım göstermesi beklenen parenteral yollardan biri ile, bu da olanaksızsa oral solüsyon şekline uygulanması halinde elde edilen biyoyararlanım değeri referans olarak kabul edilir. Bu şekilde hesaplanan biyoyararlanıma **göreli ("relative") biyoyararlanım** denir.

Aynı ilacı içeren müstahzarların veya farklı ilaçların biyoyararlanımlarının değerlendirilmesinde, plazma konsantrasyonu–zaman eğrisinin **EAA değeri** yanında, diğer iki değeri daha ölçülür. Bunlar **plazmadaki doruk (maksimum) ilaç konsantrasyonu** (C_{maks}) ve ilaç verilişinden sonra **doruk konsantrasyona erişmek için geçen zaman** (t_{maks})'tır. Son iki parametreden sonuncusu esas olarak absorpsiyon hızını yansıtır; ilki ise hem bu hızı ve hem de özellikle absorpsiyon derecesini yansıtır. İki farklı üreticinin imal ettiği **farmasötik eşdeğer** (bkz. s.8) iki oral müstahzar içinde aynı miktarda bulunan bir ilacın bunlar içinden biyoyararlanımlarının pratik bakımdan "aynı" olması (başka deyişle müstahzarların **biyoeşdeğer olması**) gerekir. Biyoeşdeğerlik hakkında daha fazla bilgi için Kayaalp, 2008'e bakılması tavsiye edilir.

2. Sublingual ve bukkal ilaç uygulama

Ağız boşluğu mukozası, kan kapilerlerinden ve lenf damarlarından zengin bir yapıdır. Ağız içi ortamının pH'si 6.2–7.4 arasındadır. İlaçlar buradan belirli koşullarda oldukça hızlı bir şekilde absorbe edilebilirler. Ancak, absorpsiyon yönünden **bazı sakıncalar** da vardır: (i) Ağız boşluğu mukozasının yüzeyi küçüktür (200 cm2) ve (ii) Salya akışı ve salyanın devamlı yutulması nedeniyle ilacın ağız boşluğunda yeterli miktarda emilimine izin verecek süre tutulması olanaksızdır. Bu nedenle, bu yoldan verilen ilaçlar, genellikle ufak miktarları ile (bir mg'dan az veya bir ya da birkaç mg gibi) etki oluşturan yani **gravimetrik etki gücü ("potency") yüksek,** ayrıca **fazla lipofilik** veya daha iyi bir deyişle **geçirilgenliği ("permeability") yüksek** ve böylece çok kısa sürede absorbe edilebilen ilaçlardır. Sublingual (dil altına) veya bukkal (ağız içine) verilişte ilacın sistemik dolaşıma girebilmesi için karaciğerden geçmesi gerekmediğinden, etkisi çabuk başlar ve absorpsiyon kısa sürede tamamlandığından etki güçlü olur. Yukarıda sayılan özelliklere uyan, fakat fazla presistemik eliminasyona uğraması nedeniyle oral verilemeyen **kısıtlı sayıda ilaç** bu yoldan verilir. Böyle bir ilaç olan nitrogliserinin sistemik etkisi, uygulamadan yarım ile bir dakika sonra başlar. Diğer bazı organik nitratlar (izosorbid dinitrat gibi), izoprenalin, buprenorfin, nifedipin, bazı ergot alkaloidleri, steroid yapılı seks hormonları (metiltestosteron gibi) ve piroksikam da bu yoldan verilebilirler.

Sublingual veya bukkal uygulamaya özgü ilaçlar, genellikle çabuk çözünen küçük tablet şeklinde hazırlanırlar. Sublingual tablet dil altına (sublingual) yerleştirilerek oradan absorpsiyona bırakılır. Mukoadezif tablet, ön dişlerin gingivası ile dudak mukozası arasına sokulduktan sonra 30 saniye kadar üstüne bastırılarak diş etine yapıştırılır. Hastada ağız kuruluğu varsa, sublingual tabletin çözünmesi yavaşlar ve ilacın etkisi gecikebilir; önceden ağzı ıslatmak suretiyle bu durum önlenebilir. İlaçların basınçlı aerosolları (nitrogliserin ve ergotamin aerosolları gibi) ağız içine püskürtülerek ya da ilaç solüsyonu (midazolam gibi) ağız boşluğuna damlatılarak oradan absorpsiyona bırakılabilir. İlaç solüsyon halinde ise bunu bir kesme şeker parçası üzerine damlattıktan sonra şekeri ağızda erimeye bırakarak uygulamak da mümkündür.

3. Rektal ilaç uygulama

İlaçlar rektuma, ya lokal etki elde etmek için (hemoroid gibi anus hastalıklarında ve rektum hastalıklarında olduğu gibi) veya ağız yolundan ilaç vermenin güç ya da ola-

naksız olduğu durumlarda rektum mukozasından absorbe edilmeye bırakılarak sistemik etki elde etmek için uygulanırlar. Sistemik etki elde etmek amacıyla rektal ilaç uygulanmasına, genellikle bebeklerde (ağızdan ilaç vermek zordur) veya bulantı ve kusma hallerinde ya da mideyi tahriş eden (aminofilin, steroid olmayan antiinflamatuvarlar ve benzerleri gibi) ilaçların verilmesi için başvurulabilir.

İlaçlar rektuma genellikle **süpozituvar** ("fitil") şeklinde, bazen de merhem veya solüsyon halinde uygulanırlar. **Süpozituvarların** katı olan **sıvağının** (taşıyıcısının) vücut sıcaklığında erime süresi, bileşimi, ilaç partikülünün büyüklüğü ve ilacın dissolüsyon hızı, absorpsiyonun hızını ve etkinin başlama süresini etkileyen faktörleri oluşturur. Rektal yoldan uygulanan ilaç solüsyonu veya süspansiyonuna **enema** adı verilir; bu sıvı şekil, tahriş yapacak kadar hipertonik olmamalı ve ufak hacimli (1–75 ml) olmalıdır. Aksi takdirde solüsyon, defekasyon refleksini uyararak çabuk atılır. Hacmi 1–20 ml arasında olan enemalara **mikroenema,** 100 ml'nin üstünde olan enemalara **makroenema (lavman)** denilir. Lavman ilacı absorbe ettirmek için değil, rektum ve kalın barsağı boşaltmak için (barsağın radyolojik incelemelerinden önce veya kabızlık tedavisinde bazen yapıldığı gibi) kullanılır.

Rektum, ilaç absorpsiyonu için ince barsağa göre çok daha az elverişlidir; *ampulla recti*'nin uzunluğu yaklaşık 15–20 cm'dir ve mukozanın yüzünde villus ve mikrovilluslar bulunmadığı için absorbe eden yüzey yaklaşık 0.05 m2'dir. Eğer kişide konstipasyon yoksa, rektum genellikle boş durumdadır. Belirtilen anatomik özelikleri nedeniyle rektal mukozadan ilaçların absorpsiyonu genellikle **az olur** ve **değişkenlik gösterir.** Bu durum, rektal ilaç uygulanmasının sakıncalarından birini oluşturur. Öte yandan, kolay absorbe edilebilen bir ilaç, alt ve orta hemoroidal venlerin *vena porta* yerine *vena cava inferior*'a katılmaları nedeniyle, karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma gireceği için karaciğerin ilk geçiş (yıkıcı) etkisinden kurtulur, etkisi çabuk başlar ve güçlü olur (ancak üst hemoroidal ven, portal dolaşıma katıldığı için absorbe edilen ilacın bir kısmı karaciğerden geçer). Rektumdan absorbe edilen ilacın ortalama yaklaşık % 60 oranındaki bir kısmının **karaciğere uğramadan** sistemik dolaşıma girdiği kestirilmiştir. Rektal ilaç uygulanmasından sonra defekasyon ne kadar geç yapılabilirse, ilaç rektumda o kadar uzun kalır ve absorpsiyon şansı o kadar artar.

Rektumdan ilaç absorpsiyonunun az oluşunun **iki nedeni daha** vardır. Bunlar rektumda su miktarının azlığı nedeniyle, süpozituvar içinde verilen katı ilacm dissolüsyonunun zor olması ve bazı ilaçların feçes florası tarafından kısmen yıkılabilmeleridir.

Rektal yoldan uygulandığında önemli oranda absorbe edildiği gösterilen ilaçların bazıları şunlardır: genel anestezikler (tiopental ve metoheksital gibi), benzodiazepinler (diazepam, nitrazepam ve flunitrazepam gibi), analjezikler (aspirin, parasetamol, sodyum salisilat, indometasin, naproksen, ketoprofen, pentazosin ve ketobemidon gibi), teofilin ve propranolol.

B. PARENTERAL İLAÇ UYGULAMA YOLLARI

Sistemik etki elde etmek üzere oral yoldan uygulandığında gastrointestinal kanaldan yeterince absorbe olmayan veya orada parçalanan ya da çok yoğun ilk geçiş etkisine maruz kalan ilaçları steril solüsyon (injeksiyonluk solüsyon) şeklinde **damar veya doku içine,** sterilize edilmiş bir injektör ve iğne ile vermek gerekir. İlacın çabuk tesir etmesi istenilen acil durumlarda da parenteral yol tercih edilir. Hastanın bilinçsiz durumda olması, ilaç yutamaması, diğer nedenlerle kooperatif olmaması veya bulantı, kusma ve ishal mevcut olması gibi hallerde de bu yolla ilaç vermek gerekebilir. İlaçlar parenteral verildikleri zaman **biyoyararlanımları** genellikle (fakat her zaman değil) **tam** (yani %100) veya tama yakındır. Bu nedenle parenteral dozlar genellikle oral dozlarından daha düşüktür. Çok az sayıda bazı ilaçların parenteral verilişinde sistemik biyoyararlanımın tam olmayışı, ilacın doku içindeki injeksiyon yerinde veya **akciğerden ilk geçişte** kısmen yıkılmasına bağlıdır.

Uygulama yerine iğne batırmayı ve asepsiyi gerektirmesi, ağrılı bir yöntem olması, psikolojik strese neden olabilmesi, hastanın çoğu zaman kendi kendine injeksiyon yapamaması nedeniyle injeksiyonu yapacak birinin yardımına gerek göstermesi, kullanılan farmasötik şekillerin görece pahalı olması ve bazen damar ya da doku zedelenmesine neden olması veya doku içine verilmek istenirken yanlışlıkla damar içine ilaç verilmesine yol açabilmesi gibi **sakıncaları** vardır.Anafilaktik reaksiyonlar bu yoldan ilaç uygulandığında, diğer yollardan olana oranla çok daha sık oluşur.

Parenteral verilecek ilaçlar genellikler **solüsyon** şeklinde hazırlanmıştır. Bazı ilaçlar ise **süspansiyon** veya emülsiyon halinde hazırlanırlar. Solüsyon ve süspansiyonların sıvağı (taşıyıcısı) genellikle sudur. Sayılan fiziksel şekillerde hazırlanan ilaçlar camdan yapılmış özel kaplarda bulunurlar. Bunlardan en sık kullanılanı **ampul**'dür ve **tek dozluk** ilaç içerir. **Flakon (viyal)*** ağzı kauçuk bir tıpa ile kapatılmış ufak şişedir, içinde tek dozda veya çoklu (mültipl) dozda ilaç bulunur. **Büyük hacimdeki ilaç solüsyonları** (100 ml veya daha fazla), ağzı kauçuk tıpa ile kapatılmış **büyük şişeler,** bazen de plastik poşetler içinde bulunur. Sulu ortamda çabuk bozunan bazı ilaçlar ampul veya flakon içinde **kuru toz** halinde bulunurlar, kullanılacakları zaman su veya fizyolojik tuzlu su ile solüsyon veya süspansiyon haline getirilirler.

Parenteral verilecek ilaç solüsyonlarının veya süspansiyonlarının **steril, kan pH'sine eşit (7.4) veya buna yakın pH'de, tercihan izotonik** ve ayrıca **pirojensiz** olmaları gerekir. Pirojen, injeksiyonluk solüsyona sudan bulaşabilen bakteri kaynaklı lipopolisakkarid maddelerdir; ateş, üşüme–titreme, kırıklık gibi pirojen reaksiyonu yapabilir. Sterilite parenteral uygulamaya özgü bütün ilaçlarda kesinlikle bulunması gereken bir özelliktir. Büyük hacimde ve intravenöz verilecek ilaç solüsyonları için özellikle önemli olmak üzere, injeksiyonluk solüsyonda **mikropartikül** veya **makropartikül bulunmamalıdır.**

* Viyal ingilizce'den alınma bir sözcüktür; Türkçede bunun yerine Fransızca şişe anlamına gelen **flakon** sözcüğü kullanılmaktadır. Viyale, şişecik denilebilir.

1. Damar içine injeksiyon*

İntravenöz injeksiyon ve intravenöz infüzyon: En çok başvurulan damar içine ilaç uygulama yöntemi ven içine (intravenöz) injeksiyondur. Bu şekilde verilen ilacın etkisi hemen başlar. Biyoyararlanım genellikle %100 olur; fakat intravenöz verilen ilaç, zorunlu olarak geçmesi gereken akciğer dolaşımından ilk geçişi sırasında yıkılırsa veya akciğerlerde tutulursa arteriyel dolaşıma ulaşan miktarı azalacağından sistemik biyoyararlanım %100'ün altına düşebilir.

İntravenöz injeksiyon için, genellikle kolda dirseğin ön yüzündeki ***antekubital ven*** gibi içinden fazla kan geçen ve çevresine sıkıca yapıştığı için iğneyi sokmak isterken oynamayan büyükçe yüzeyel venler kullanılır. İntravenöz yolun diğer parenteral yollara göre önemli bir avantajı, büyük hacimdeki solüsyonların bu yolla verilebilmesidir. Ayrıca doku içine injeksiyonu ağrı yapan veya nekroza neden olabilen bazı irritan ilaçları, intravenöz olarak ağrı oluşturmaksızın vermek mümkündür (örneğin kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar ve noradrenalin gibi); çünkü damar çeperi ağrılı uyaranlara duyarsızdır ve ayrıca ilaç iğne ucundan çıkar çıkmaz kan ile dilüe olur. Ancak, bu nitelikteki ilaçları verirken solüsyonun damar dışındaki doku içine kaçırılmamasına dikkat edilmelidir. Ayrıca tahriş edici veya vazokonstriktör ilaçlar, ufak venler (el sırtı veya ayak sırtındakiler gibi) içine verilirlerse bunlarda kan akışı az olduğu için verilen sıvı, kanla yeterince dilüe olamaz; damar büzülmesinden dolayı akışın durması ve ayrıca tromboflebit oluşması olasılığı artar.

İntravenöz yoldan uygulanacak ilaçlar genellikle suda solüsyonlar halinde hazırlanırlar; su ile karışabilir "(water miscible") sistemler halinde hazırlanmış suda–yağ ("oil–in–water") tipi besleyici emülsiyonlar da bu yoldan kullanılabilir. Fenitoin ve diazepam ampullerinde olduğu gibi bazen ilacı su ile karışabilir duruma getirmek için solüsyona propilen glikol ve etanol gibi çözücüler katılır; bu şekilde hazırlanmış solüsyonların intravenöz injeksiyonundan sonra içindeki solvent kan ile dilüe olunca ender de olsa ilaç çökebilir ve akciğerde mikroembolilere neden olabilir.

Bu yolla ilaç verilmesi **iki şekilde** yapılır: (i) ufak hacimdeki (genellikle 10 ml'ye kadar) ilaç solüsyonunun kısa zamanda (bir veya birkaç dakika içinde) injeksiyonu, (ii) büyük hacimdeki izoosmotik sıvılara (genellikle fizyolojik tuzlu su veya % 5'lik glukoz solüsyonuna) karıştırılmış ilaç solüsyonunun yavaş olarak (dakikada bir veya birkaç ml sıvı damar içine gidecek şekilde), uzun sürede, genellikle sabit hızda verilmesi. Bu yöntemlerden ilki **intravenöz bolus injeksiyon veya sadece intravenöz injeksiyon** ve ikincisi **intravenöz infüzyon** veya **venokliz** adını alır. Bolus injeksiyon 5 dakikaya kadar sürecek şekilde yavaş da yapılabilir. Bolus injeksiyon ve infüzyon ile verilmede kanda oluşan ilaç konsantrasyonunun zamana göre seyri (grafiği) farklı olur (bkz. 7. Konu).

İntravenöz injeksiyon, **injektör** ile yapılır; bu tür uygulamanın mümkün olduğu kadar yavaş (bir veya bir kaç dakikada) ve hastanın reaksiyonu gözetilerek yapılması gerekir. Bazı ilaçların hızlı injeksiyonu, dolaşımı ve solunumu deprese edip tehlikeli durumlara yol açabilir.

İntravenöz infüzyon yapmak için genellikle, verilecek sıvının şişesi ile ven arasına yerleştirilen ve **infüzyon takımı (seti)** diye adlandırılan bir plastik boru sistemine gereksinim vardır. İlaç solüsyonu vücuda göre yükseğe yerleştirilmiş şişeden yerçekimi sayesinde boru içinden geçmek suretiyle ven içine istenilen hızda sevkedilir. Boru sistemi üzerinde şişenin altına rastlayan kısımda damla saymaya olanak veren şeffaf bir **damla odacığı** bulunur. Bu odacığın altındaki kısımda bulunan kıskaç yardımıyla sıvının **akış hızı** (dakikadaki damla sayısı) ayarlanır. İnfüzyon esnasında, intravenöz ilaç injeksiyonu yapmak gerekirse, infüzyon takımının ven içindeki iğneye yakın kısmında bulunan kauçuk segmenti içine injeksiyon yapılır. İnfüzyon için, solüsyonu yerçekimi yardımı ile sevketme yerine özel **infüzyon pompası** veya **iticili (motorize) injektör** kullanılabilir.

İntraarteriyel injeksiyon: Sistemik ilaç uygulama yolu değildir. İlacın belirli bir organı etkilemesi veya görüntülemesi istenilen hallerde kullanılır. Örneğin anjiyografi şeklindeki incelemeler için radyoopak maddeler bu yolla injekte edilir. Aynı şekilde belirli bir ekstremiteye veya organa lokalize olmuş neoplazmaların tedavisinde ilaç o ekstremitenin veya organın arterine verilebilir. Kasıkta femoral arter içine sokulan koroner arterlerin girişine kadar uzatılan bir kateterle radyoopak madde koroner arter içine injekte edilerek koroner anjiografi yapılabilir veya trombusla tıkanmış arteri açmak için pıhtıyı eriten ilaç (trombolitik ilaç) koroner arter içine verilebilir.

Kemik iliği içine (intraosseous) injeksiyon: Bebeklerde venler küçük olduğundan ve yetişkinlerde de venlerin büzülmesi ya da kalın bir yağ dokusu içine gömülmüş olması gibi hallerde intravenöz injeksiyon güç olduğundan, ilaçlar kemik iliği içine injekte edilebilir. İntravenöz injeksiyonda olduğu gibi ilaç hızla kana geçer. Acil durumlarda, çok nadir başvurulan bir yöntemdir. Genellikle sternum içine injeksiyon yapılır. Bu yoldan ilaç verilmesi için son yıllarda çeşitli cihazlar geliştirilmiştir.

2. Ciltatına injeksiyon

Ciltaltına (subkütan) injekte edilen solüsyonlar buradaki gevşek yağ dokusu içine yayılıp absorbe edilirler. Ciltaltına injeksiyon için sıklıkla ekstremiteler (**humerus bölgesinin dış yüzü** ve kendi kendine injeksiyonda **femur bölgesinin dış yüzü**) tercih edilir. Ciltte gerilme ve ağrı oluşturmaması için ciltaltına verilecek ilaç solüsyonunun hacmi 2 ml'yi geçmemelidir. İnjekte edilecek solüsyonun hacmi fazla ise (örneğin 5–10 ml gibi) injeksiyon göbek altındaki bölgede **karın derisi altına** yapılabilir ve fazla bir gerilme olmaz. İrritan ilaçların solüsyonları ciltaltına uygulandıklarında ağrıya neden olur; bu durumda intramüsküler veya intravenöz uygulamaya başvurulabilir. Ciltaltına injeksiyon, genelde kas içine olandan fazla ağrılıdır. Çünkü ciltte daha yoğun bir biçimde ağrı sinir lifleri vardır. Yağlı solüsyon veya bazı suda süspansiyon şeklindeki ilaçlar ciltaltına injekte edilmemelidirler, absorpsiyonları yavaş ve değişken olur, lokal reaksiyona ve steril abselere neden olabilirler; bunlar intramüsküler injekte edilirler.

* İnjeksiyon, Fransızcadan dilimize ve İngilizceye girmiştir, bu dilin kurallarına göre "ın" ile başlayan sözcüklerde bu hece arkadan gelen hecenin durumuna göre en veya in okunur. Türkçede buna uyulması anlamsız ve gereksizdir. İngilizcede yapıldığı gibi bu kitapta injeksiyon şeklinde okunmuş ve yazılmıştır.

Hastanede yatan hastalarda bazı ilaçların küçük hacimli standart injeksiyonluk solüsyonu, saatte 0.1–0.3 ml hızında **sürekli ciltaltı infüzyon** ile verilir; bunun için **özel infüzyon pompası** veya **iticili injektör** ("syringe driver") kullanılır. Bu sayede ilacın günde birkaç kez injekte edilerek hastanın rahatsız edilmesinin önüne geçilir. Bir günde verilen solüsyon hacmi 10–20 ml'yi genellikle geçmez. Bu uygulama, injeksiyonla kronik tedavi uygulanması gereken hastalarda yapılır.

Bazı ilaçlar sıkıştırılmış tablet ya da benzeri şekillerde (**implant veya pelet**) cilde ufak bir insizyon yapmak suretiyle cilt altına yerleştirilir; buna **"implant koyma"** veya **"pelet implantasyonu"** denir. Böylece ilacın yavaş ve görece düzenli bir hızda salıverilmesi ve uzun bir süre boyunca (bazen aylarca) absorbe edilmesi ve etkisini sürdürmesi sağlanmış olur. Artık pek kullanılmayan bir yöntem, ilacın bir gaz bezine emdirilerek cilt yüzeyine solüsyon halinde uygulanması ve cilt üzerine yerleştirilen elektrodlarla akım uygulanarak iyonize ilaç moleküllerinin cilt içinden cilt altına geçirilmesidir. Bu yönteme **iyontoforez** adı verilir. İyonize ilaç cildi kıl folikülleri ve ter bezleri gibi cilt içindeki deliklerden geçer ve ciltaltına ulaşınca absorbe edilir. Böyle bir uygulama aslında transdermal uygulama sayılır. Görece fazla hacimdeki ilaç solüsyonları veya fizyolojik sıvılar (500–1000 ml) içlerine, ciltaltına yayılmayı artıran hyalüronidaz enzimi (1500 ünite) katılmak suretiyle yavaş olarak ciltaltına infüze edilebilir. Bu yönteme **"hipodermokliz"** denir ve çok seyrek kullanılır.

3. İntramüsküler injeksiyon

Genellikle **gluteal kasın** veya gerektiğinde deltoid kasın ya da *vastus lateralis* (uyluk dış yüzü) kasının içine injeksiyon yapılır. Doku (ciltaltı veya kas) içine verilen ilaç molekülleri lokal olarak oradaki **interstisyel sıvıya dağılırlar.** Küçük moleküllü ilaçlar (molekül ağırlığı 3000'den az) kapilerlerden, pasif difüzyon suretiyle kana geçerler. Daha büyük moleküllü maddeler ise kısmen lenf damarları yoluyla absorbe edilirler. Molekül ağırlığı 20.000'in üzerinde olan ilaçlar ise tümüyle lenf damarları yoluyla absorbe edilirler. Dokularda lenf akımının hızı, kan akımının yaklaşık % 0.1'i kadar olduğundan lenf yoluyla absorpsiyon çok yavaş olur.

Kas içine injekte edilecek ilaç solüsyonunun hacminin 5 ml'yi geçmemesi tavsiye edilir; ancak 10 ml'lik bir solüsyon ikiye bölünerek sağ ve sol taraftaki kaslar içine injekte edilebilir. Doku içine (ciltaltına veya kas içine) ilaç injekte edildiğinde absorpsiyonun hızını kısıtlayan en önemli faktör ilaç molekülünün fizikokimyasal özelliğinden ziyade, **ilaç verilen bölgedeki kan akımıdır.** İstirahat halindeki kas içinden geçen kan akımının hızı ciltaltı dokusundakinden pek farklı değildir. Genellikle etki, bu iki yoldan injeksiyondan yaklaşık olarak aynı süre (10–30 dakika) sonra başlar. Friksiyon ve masaj kas içinden ve ciltaltından absorpsiyonu hızlandırır. Egzersiz kas içinden olan absorpsiyonu artırır. Şişman kimselerde (özellikle kadınlarda) gluteal gölgede ciltaltı yağ dokusu çok kalın olduğundan yeterince uzun iğne kullanılmazsa injeksiyon kas yerine ciltaltına yapılmış olabilir. İrritan etkisi nedeniyle fazlaca ağrı yapan ilaçlar kas içine lokal anestezik ilaç ile birlikte verilebilirler. Tahriş edici ilaçlar kas içinde steril abse, doku nekrozu ve fibrozis yapabilirler. İlaç süspansiyonları (örneğin prokainli penisilin), sıvı yağlar içinde çözülmüş ilaçlar (örneğin A, D, E ve K vitaminleri ve bazı steroid hormon esterleri) kas içine verilince burada bir **depo** oluştururlar ve oradan yavaş olarak absorbe edilirler. Böylece uzun süreli (bazı ilaçlarla 3 aya kadar süren) etki elde edilir ve daha seyrek injeksiyon yapmak suretiyle tedavi sağlanır.

C. TRANSDERMAL İLAÇ UYGULAMA

İlacın özel bir farmasötik şekil içinde ve ciltten absorbe edilerek dolaşıma girmesini sağlamak amacıyla cilt üzerine uygulanmasına, transdermal uygulama denilir. Fazla lipofilik ve bir veya birkaç miligram dolayındaki miktarı ile etkili olabilen (bu anlamda güçlü etkili) az sayıda ilaç halen bu şekilde uygulanabilmektedir.

Transdermal uygulama, oral uygulamanın sakıncalarını ve kısıtlılıklarını göstermemesi bakımından, genelde **parenteral uygulamaya** benzemekle birlikte ağrısız uygulanması ve hastanın kolayca kendi kendine uygulayabilmesi gibi, parenteral uygulamada bulunmayan üstünlüklere sahiptir. İstenildiği zaman, örneğin toksik reaksiyon meydana geldiğinde, ciltten farmasötik şekli kaldırmak suretiyle uygulamanın hemen kesilebilmesi bakımından intravenöz infüzyona benzer. Kısa etki süreli ilaçları uzun aralıklarla (bu arada hastayı gece uyandırmadan) uygulamaya olanak vermesi, avantajlarının diğer biridir. Transdermal uygulama için transdermal terapötik sistem olarak anılan özel bir farmasötik şekil veya merhem ya da jel şekli kullanılabilir.

Transdermal terapötik sistem (TTS): Transdermal uygulamaya özgü ve önceden saptanmış **sabit hızda ve sabit süre boyunca ilaç salan** (salıveren) farmasötik şekillere, transdermal terapötik sistem (veya yama ya da flaster) adı verilir. Bu sistemler 5–30 cm^2 kare yüzey alanı olan flaster, diğer adıyla yama ("patch") şeklindedir. Flasterin yaklaşık 1–2 mm tutan enine kesitinde başlıca **4 tabakası vardır** (Şekil 3.3): (i) Geçirgen olmayan dış örtü. (ii) **İlaç rezervuarı:** Süspansiyon veya jel ya da silikon polimer filmi içinde ilaç içerir. (iii) Hızı kontrol eden **mikroporöz geçirgen membran:** Rezervuardan ilacın pasif difüzyonla ve sabit hızda cilt üzerine salıverilmesini sağlar. (iv) Zamk tabakası: Cilde yapışmayı sağlar ve az miktarda ilaç içerir. Zamk tabakasının altında ince bir plastik bant bulunur ve flaster uygulanacağı zaman çıkartılıp atılır.

Transdermal uygulama ilaç içeren **jel veya merhemi** cilde sürmek suretiyle de yapılabilir. Ancak, TTS, merhemin estetik ve pratik (sıklıkla dozlam hatası yapılması, giysilerin altına uygulanamama gibi) sakıncalarını göstermez. Günde 1 kez veya daha uzun aralarla uygulanabilir. Uygulama göğüs ve kulak arkası gibi elbise veya saçla kapatılmış görünmeyen bir yere yapılır. Bazı ilaçların (fentanil gibi) ilk TTS'sinin uygulanmasından sonra ilacın kan düzeyi yavaş yükselir; bu nedenle etkinin başlaması geç olabilir. Ancak kan düzeyi kararlı duruma ulaştıktan sonra, süresi bittiği için çıkartılan flasterin yerine yenisi takıldığı sürece düzey oldukça sabit kalır. Bu nedenle TTS uygulaması, ilacın kan düzeyine yansıması bakımından **intravenöz infüzyona** benzer; ilacın plazma konsantrasyonu–zaman eğrisinin profili iki durumda birbirine benzer şekildedir (bkz. 7. Konu). Halen nitrogliserin, skopolamin, klonidin, fentanil, testosteron ve estradiol ve türevleri ve

projestinler gibi görece ufak miktarlarda kullanılan fazla lipolifik ilaçlar bu şekilde uygulanmaktadır.

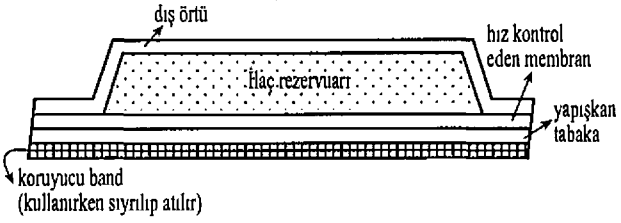
Transdermal uygulanacak jel, tek dozluk veya çoklu dozluk tüp (diş macunu tüpü gibi) içinde bulunur. Tüp sıkıldıktan sonra çıkan bir dozluk jel parmak ucuna veya el ayasına yerleştirilir. Omuz, üst kol, alt karın veya uyluğun iç yüzü üzerinde kuru, temiz, sağlıklı cilde sürülüp ovalanır, kuruduktan sonra üstü örtülebilir veya çamaşır giyilebilir. O bölgenin en az 6 saat yıkanmaması gerekir. Merhem uygulaması da benzer şekilde yapılır. Jel veya merhem uygulandıktan sonra elin iyice yıkanması gerekir.

D. İNHALASYONLA İLAÇ UYGULAMA

İndikasyona ve kullanılan ilaca bağlı olarak, inhalasyon yoluyla uygulanan ilaçlar lokal veya sistemik etki oluştururlar. Gaz veya oda sıcaklığında yeterince buharlaşan uçucu sıvı halindeki lipofilik ilaçlar (örneğin azot protoksid gazı veya halotan, izofluran ve sevofluran gibi uçucu sıvı genel anestezikler) solundukları zaman akciğerde alveol membranını aşmak suretiyle hızlı bir şekilde kan dolaşımına geçerler. İnhalasyon suretiyle sistemik etki oluşturmak için uygulanan ilaçların lipid/su partisyon katsayıları büyüktür ve molekülleri görece ufaktır. Bu nedenlerden dolayı alveollerden hızla bir şekilde absorbe edilirler ve etkileri çok çabuk başlayabilir.

İnhalasyonla uygulanabilen ve solunum havası içinde alveol boşluklarına ulaşabilen ilaçlar için akciğerler en **verimli absorpsiyon yeri**ni oluştururlar. Bunun nedenleri şunlardır: (i) Akciğerlerde yaklaşık 300–400 milyon alveol vardır ve bunların çeperinin toplam yüzeyi 200 m2'yi bulur; aynı şekilde akciğerler kapilerlerden de zengindir ve bunların çeperinin toplam yüzeyi 90 m2'yi bulur. (ii) Alveol çeperinde alveol membranı ve perialveoler kapiler çeperi birbirine bitişiktir ve incedir; alveol havası ile kapiler kanı arasındaki mesafe 0.5–1 μm'dir. Oysaki barsakta lumen ile mukozadaki kapilerler arasındaki mesafe çok daha uzundur (40–100 μm). (iii) Akciğerler en yüksek kan akım hızına sahip organlardır; bir dakikada akciğerlerden geçen kan miktarı kalp debisine ve başka bir deyişle vücudun geri kalan kısımlarının tümünden geçen kan miktarına eşittir. İnhalasyon suretiyle uygulanan gaz veya buhar şeklindeki ilaçların alveollerden absorpsiyon hızını etkileyen fizyolojik ve fizikokimyasal faktörlere ve bu tür uygulamanın kinetiğine genel anestezikler bölümünde değinilmiştir (bkz.55. Konu).

Astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde bronkodilatör ilaçlar ve antiinflamatuvar amaçla kullanılan kortikosteroidler aerosol (solüsyon) veya ince toz şeklinde inhalasyonla lokal etki elde etmek üzere uygulanırlar. Bu tipte ilaç vermenin bir avantajı, çok ufak miktarda ilacın etki yerine (bronş ve bronşiyollerin düz kas tabakası gibi) doğrudan ulaştırılmasıdır. Böylece, istenmeyen sistemik etkiler en aza indirilmiş olur. İlacın **aerosol veya ince toz** şeklinde (bkz. 52. Konu) inhalasyon yoluyla uygulanması halinde ilacın alveollere ve oradan sistemik dolaşıma emilimi genellikle çok azdır. Ancak bu avantajlarına karşın, ilacın hatasız ve etkin biçimde uygulanması güç olabildiğinden hastaların özellikle eğitilmeleri tavsiye edilir.



Şekil 3.3. Bir transdermal terapötik sistemin ("flasterin") üstten alta kesisi ve katmanlarının şematik gösterilişi (toplam kalınlık yaklaşık 0.5 mm'dir).

İnhalasyondan farklı, ancak onun gibi solunum yoluna ilaç uygulamaya yarayan diğer iki uygulama şekli **intranazal** ve **endotrakeal uygulama**dır. Bazı ilaçların solüsyonu (nazal sprey), burun boşluğuna püskürtülerek oradan absorpsiyona bırakılabilir; nazal sprey şeklinde sistemik etki için verilebilen ilaç örneklerine s.18'de değinilmiştir. Bu yoldan ilaç ince toz halinde püskürtülerek de verilebilir (nazal insüflasyon). Bağımlılık yapıcı ilaçları kötüye kullananlar kokain ve heroin gibi toz ilaçları burunlarına çekerek oradan absorpsiyona bırakırlar. Bunların ve diğer lipofilik ilaçların burun mukozasından absorpsiyonu çabuk olur ve etkileri birkaç dakikada başlayabilir. Endotrakeal boru (tüp) takılmış hastalarda (kardiyopülmoner resusitasyon veya ameliyat sırasında olduğu gibi), ilaç solüsyonu bu boru içinden geçirilen ince bir kateterden trakea mukoza yüzeyine uygulanarak oradan absorpsiyona bırakılabilirse de endotrakeal ilaç uygulama çok nadir başvurulan bir yöntemdir.

ÇEŞİTLİ YOLLARDAN İLAÇ UYGULAMA KONUSUNDA PRATİK BİLGİLER

Tedavinin başarısını önemli ölçüde etkileyen faktörlerden biri ilaçların doğru uygulanmasıdır. Bu nedenle ilaçları uygulayan hekim ve hemşire gibi sağlık personelinin bu konuda gerekli bilgi ve becerileri eksiksiz edinmiş olması esastır. Ayrıca çoğu durumda hastaların ilaçlarını kendi kendilerine uygulamaları söz konusu olduğundan, bu konuda yeterince bilgilendirilmeli ve eğitilmelidirler. Burada esas dikkat edilmesi gereken husus hastalara anlayacakları bir dille açıklama yapılması ve eğer hastanın eğitim durumu yeterli değilse, ilaç kullanımı ile ilgili talimat ve uyarıların reçeteden ayrı bir kağıda yazılarak veya basit şekillerle gösterilmek suretiyle hastaya verilmesidir. Aşağıda ilaç uygulama ile ilgili bazı pratik bilgiler verilecektir.

1. Lokal ilaç uygulamasından önce ve sonra uygulamayı yapan kişinin elini yıkaması gerektiği mutlaka anlatılmalıdır.

2. Göze ilaç damlatılması için (konjonktival uygulama) hastanın yukarı doğru bakması istenir ve alt göz kapağı aşağı çekilerek kese oluşturup ilaç buraya damlatılır. Bu şekilde uygulanan ilaç solüsyonları, istenmediği halde, nazolakrimal kanaldan buruna geçip daha geniş bir mukoza yüzeyine yayılabilirler; böylece absorpsiyon yüzeyi artacağından dolaşıma geçen ilaç miktarı artar. Bu nedenle atropin ve timolol gibi bazı ilaçların uygulanması halinde sistemik yan tesirler meydana gelebilir. Bu tür ilaçlar uygulanırken solüsyonun buruna sızmasını önlemek için

gözün iç köşesine parmakla basmak suretiyle nazolakrimal kanal ağızlarının kapanması tavsiye edilir.

3. Eğer göze birden fazla çeşit damla uygulanacaksa, sonraki damlayı uygulamadan önce en az 5 dakika beklenmelidir.

4. Göz damlaları gözde yanma hissine neden olabilir, ancak bu birkaç dakikadan uzun sürmemelidir. Daha uzun sürerse bir doktora veya eczacıya başvurulmalıdır.

5. Çocuklara göz damlası uygulamak için çocuk kafasını düz tutacak şekilde yatırılıp, gözleri kapalı iken ilaç gözün iç köşesine damlatılır. Zorla çocuğun gözünün açılmaya çalışılması gereksizdir.

6. Kulak damlası uygulanacaksa ilaç avuç içinde birkaç dakika tutularak ısıtılmalıdır. Aksi takdirde soğuk bir damlanın özellikle de inflamasyonlu kulak zarına uygulanması çok ağrılı olacaktır.

7. Kulak damlasının zara kadar ulaşabilmesi için ilaç uygulanırken kulak kepçesinin yetişkinlerde yukarı, çocuklarda dışa doğru çekilmesi gerekir.

8. Göz damlalarına benzer şekilde kulak damlaları da birkaç dakikadan daha uzun süre yanma veya kaşıntıya neden olmamalıdır. Böyle bir durumda hastaya hekime başvurması söylenmelidir.

9. Burnuna ilaç solüsyonu damlatılan kişinin sırtüstü (yastıksız) yatması, başını iyice geriye doğru ve biraz da damlatma yapılan tarafa doğru eğmesi gerekir. Damlatmadan sonra birkaç dakika bu durumu muhafaza etmelidir. Sonra gerekirse diğer burun deliğine aynı şekilde ilaç damlatılır.

10. Damlatılan ilacın burun mukozası ile yeterince temas edebilmesi için ilaç uygulamadan önce burun temizlenmelidir.

11. Buruna damlatılan ilacın tüm sinus ağızlarına ulaşması isteniyorsa, ilaç uygulandıktan sonra baş dizlerin arasına gelecek şekilde hızla öne eğilmeli ve birkaç saniye bu pozisyonda kalınmalıdır.

12. Transdermal flaster berelenmiş, hasarlı cilde, deri katlantılarının üzerine veya sıkı giysilerin altına uygulanmamalıdır.

13. İnhalasyon yoluyla ilaç uygulanacaksa, önce öksürerek olabildiğince balgam çıkartılmalı ve havayolu açılmalıdır. Aksi halde ilaç partikülleri bronşiyollere kadar ulaşamaz.

14. Aerosol kullanılmadan önce mutlaka çalkalanmalıdır.

15. İnhalasyonla ilaç uygulandıktan sonra, ağız içinde kalan moleküllerin buradan sistemik dolaşıma emilmesini engellemek için hastanın ağzını ılık suyla çalkalaması tavsiye edilmelidir.

16. Supozituvar ve vajinal ovül / tablet uygulaması için uygun pozisyon hastaya mutlaka anlatılmalıdır.

17. Supozituvar oda sıcaklığında katı olup, vücut sıcaklığında eriyen bir farmasötik şekildir (bkz. s.28). Esasen buzdolabında tutulması tavsiye edilir. Ancak uygulamadan önce eğer supozituvar çok yumuşaksa, kağıdını açmadan soğutularak (buzdolabına koyarak veya akan soğuk suyun altına tutarak) sertleştirilmesi gereklidir.

18. Uygulama sırasında rektum veya vajina mukozasının tahrişini önlemek amacıya supozituvar veya vajinal ovülün / tabletin soğuk suyla ıslatılması önerilir. Uygulamadan sonra birkaç dakika yatar pozisyonda kalınmalıdır.

19. Rektal ve vajinal ilaç uygulamada el temizliğine özellikle dikkat edilmelidir.

Parenteral injeksiyonlar: Bu yoldan uygulanan ilaçların terapötik etkileri gibi istenmeyen etkileri de oral ve lokal uygulamaya göre daha çabuk ortaya çıkar ve enisilinler verildiğinde onlara penisilinlere bağlı anafilaktik şok gibi görece daha sık ortaya çıkabilir. Ayrıca injeksiyonun uygun biçimde yapılmaması da bazı istenmeyen sonuçlara yol açabilir. İnjeksiyonu yapan kişi bunların neler olduğunu ve birşeyler yanlış giderse ne yapılacağını biliyor olmalıdır. Ek olarak, bazen gereksiz derecede tehlikeli ve uygunsuz injeksiyonlar reçete edilebilmektedir. İlaçların injeksiyona uygun (ampul veya viyal) şekilleri hemen daima tablet, kapsül ve diğer oral dozlam şekillerinden daha pahalıdır. Bu nedenle, hekim her injeksiyon için tıbbi gereksinim ile istenmeyen etki riski, uygunsuz olma ve maliyet arasında denge kurmalıdır. Yalnızca acil durumlar için değil, diğer durumlarda da bazen diğer sağlık personeline (örneğin hemşire) veya hastanın kendisine eğitim vermesi gerekebileceğinden, hekim injeksiyon yapmayı iyi biliyor olmalıdır. İnjeksiyon sokumlu (invazif) bir girişim olduğundan özellikle çocuklarda hastanın korku duyması injeksiyon işlemini zorlaştırır.

İnjeksiyon yapma ile ilgili genel pratik bilgiler

1. İnjeksiyon için hazırlık yapılırken öncelikle müstahzarın son kullanma tarihine bakılmalı ve son kullanma tarihi geçmiş ürünler kesinlikle uygulanmamalıdır.

2. Şişenin veya ampulün doğru ilacı, doğru miktarda içerdiğinden emin olunmalıdır.

3. Steril koşullarda işlemi gerçekleştirmenin önemi unutulmamalıdır.

4. İnjektörde hiç hava kabarcığı kalmamasına dikkat edilmelidir. Bu intravenöz injeksiyonda daha önemlidir.

5. İnjeksiyona başlamadan önce gerekli malzemenin hazır olduğundan emin olunmalıdır. Bunlar arasında en başta gelen steril injektörün, uygulanacak hacımdan ne çok küçük, ne de çok büyük olmamasına dikkat edilmesidir.

6. Ayrıca kontamine atıkların güvenli biçimde atıldıklarından emin olmak da hekimin sorumluluğundadır.

Gerek lokal uygulama biçimleri, gerekse injeksiyonlarla ilgili daha ayrıntılı pratik bilgiler için Dünya Sağlık Örgütü tarafından bastırılmış olan **"İyi Reçete Yazma Kılavuzu** (Guide to Good Prescribing)"nun ekleri yol gösterici bir kaynak olarak tavsiye edilir. Her hekimin elinin altında bulunması tavsiye edilen bu kaynağın Türkçe çevirisine <http://www.tusak.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/ receteyazmarehberi.pdf> adresinden ulaşılabilmektedir. Kılavuzun İngilizce orjinali için web'de herhangi bir arama motorunda "WHO Guide to Good Prescribing" sözcükleri ile arama yapıldığında doküman pdf formatında indirilebilmektedir.

4. Konu
İLAÇLARIN DAĞILIMI

Giriş • İlaçların dağıldığı fizyolojik sıvı kompartmanları • Kan İçindeki Dağılım • Plazmada bağlı ve serbest ilaç fraksiyonlarının özellikleri • Plazma proteinlerine bağlanmanın ilaç eliminasyonuna etkisi • Plazma proteinlerine bağlanmanın hastalık hallerinde değişmesi • Plazma ilaç düzeyinin tedavinin etkinliği yönünden değerlendirilmesi • Dağılım Hızı ve Dağılımla İlgili Özel Durumlar • İlaçların santral sinir sistemine geçişi • İlaçların BOS'a geçişi • Sekestrasyon ve dokuda depolanma • Redistribüsyon • İyon tuzağı • İlaçların plasentadan fötusa geçişi • Sanal Dağılım Hacmi • Dağılımın Kinetiği •

Absorpsiyon sonucu dolaşan kana giren ilaç molekülleri dokularda kapilerlerden damar dışına çıkmak suretiyle önce interstisyel sıvıya girerek dokulara dağılırlar. Bazı ilaçlar oradan hücrelerin içine de geçerler. İlaçların kandan dokuların veya organların içine dağılmasına farmakokinetik dilinde yayılma (invasion) adı da verilir.

Dağılımda en önemli basamağı oluşturan kapilerlerden dışarı geçme, genellikle **pasif difüzyon** ile olur. Oksijen ve besin öğelerinin kandan dokuya dağılmaları da aynı şekilde olur. Kapiler endoteli (SSS'dekiler hariç), fizikokimyasal yönden, genellikle çok geçirgen bir membran sayılır. İlaç molekülleri konsantrasyon gradiyentine göre endotel hücreleri içinden ve hücrelerarası poruslardan geçmek suretiyle kapiler dışına çıkarlar. Ayrıca aşağıda açıklanan **perikapiler sıvı dolanımı** da çıkışa ve girişe yardım eder: Kapilerlerin arteriyollere yakın kısmında hidrostatik basınç (kapiler kan basıncı), onkotik basınçtan daha fazla olduğu için plazma suyu dışarı sızar; venüllere yakın kısımda ise bu basınçlar arasındaki ilişki tersinedir ve bu kısımda interstisyel sıvı kapiler içine döner; böylece kapiler çevresinde devamlı bir sıvı dolanımı vardır. Bu durum, plazma suyunda çözünmüş iyonize veya noniyonize ilaç moleküllerinin, kapiler çeperinden dışarı ve içeri difüzyonunu kolaylaştıran mekanik bir etkeni oluşturur (bkz. s. 10).

İlaçların dokularda kapiler damar ağındaki kandan interstisyel sıvıya geçişleri, organın veya yapının **içinden geçen kan akımının hızına göre değişen bir hızda olur.** Şöyle ki: kalp, akciğerler, böbrekler ve karaciğer gibi fazla kanlanan organlara geçiş ve bunların oluşturduğu kompartman ile plazma arasında ilaç dağılımının dengelenmesi hızlı bir şekilde olur. Beyinde, kan–beyin engelini aşabilen maddeler için de aynı durum geçerlidir. Buna karşılık yağ dokusu, cilt, kemikler ve istirahat halindeki iskelet kasları gibi yapıların kanlanması (kan dolaşımı) düşük hızda olduğundan bu yerlere geçiş ve dengelenme, yavaş ve geç olur. Hatta bazen, organlarda denge ve kararlı konsantrasyona erişmek mümkün olmayabilir.

İlacın dağıldığı fizyolojik sıvı kompartmanları: Fizyolojik sıvı kompartmanları üç tanedir: **(i) Plazma:** Kan hacminin aşağı yukarı yarısını ve vücut ağırlığının %4'ünü oluşturur; 70 kg ağırlığındaki erişkinde 3–3.5 litre kadardır (yaklaşık 0.05 L/kg vücut ağırlığı) **(ii) İnterstisyel sıvı kompartmanı:** Hücrelerarası (interstisyel) aralığı dolduran sıvı ile BOS ve diğer vücut boşluklarındaki sıvılardan ibarettir. Vücut ağırlığının %13'ünü oluşturur; 9 litre kadardır. Plazma ve interstisyel sıvı kompartmanı birlikte **ekstraselüler sıvı** kompartmanını oluşturur; yaklaşık 0.2 L/kg'lık bir hacme eşdeğerdir. **(iii) İntraselüler sıvı kompartmanı:** Vücut ağırlığının %41'ini oluşturur; 29 litre kadardır.

İlaç molekülleri, başta plazma proteinleri olmak üzere plazmada ya da dokularda hücre dışında ve hücre içinde çeşitli makromoleküllere ve diğer yapılara bağlandıklarından dağılım pek çok ilaç için homojen bir şekilde olmaz; bağlandığı kompartmanda ilaç daha fazla tutulur. Çok az sayıdaki bazı ilaçlar sadece plazma kompartmanında dağılırlar; bu ilaçlara örnek, yüksek molekül ağırlıklı polisakkaridler olan dekstranlar ve heparinler'dir. Öte yandan, alkol, antipirin, üre gibi görece ufak ve iyonize–olmayan moleküle sahip ve plazma proteinlerine hiç bağlanmayan veya çok az bağlanan bazı ilaçlar, tüm sıvı kompartmanlarına kolayca geçip bunlar içinde eşit konsantrasyonlu (homojen) bir dağılım gösterirler.

Kan içindeki dağılım

Kandaki ilaç molekülleri genellikle, her ilaç için değişen bir oranda plazma proteinlerine bağlanırlar. İlaçları bağlayan protein fraksiyonu, ilaçların çoğu için **albümin** molekülleridir; özellikle asidik ilaçlar plazma albüminine yüksek bir oranda bağlanırlar. Albümin, plazma protein fraksiyonunun ağırlık itibariyle yaklaşık %50'sini oluşturur. Albümin makromolekülleri üzerinde ilaçların bağlanabileceği **kısıtlı sayıda bağlanma noktaları** vardır; bu bağlanma noktaları halen, onların özelliklerini ve oralara bağlanan ilaçları tanımlayan araştırıcıların adlarına atıf yaparak belirtilirler (Sudlow ve Birkett; Sjöholm; Oseki; Maruyama bağlanma noktaları gibi). İlaç moleküllerinin albümin makromoleküllerine bağlanması selektif değildir; şu anlamda ki belirli bir noktaya yapıları pek benzerlik göstermeyen birçok ilacın molekülleri bağlanabilir. Aynı noktaya veya alana bağlanabilen ilaçlar vücutta aynı zamanda bir arada bulunurlarsa, bağlanma yerine afinitesi yüksek olan ilaç, afinitesi düşük olanı bağlanma yerinden söküp serbest hale getirir (bağlanmanın kompetitif inhibisyonu).

Plazmada ilaç moleküllerini bağlayan ikinci önemli makromolekül, **α_1–asid glikoprotein**dir. Bir akut faz proteini olan ve karaciğerde yapılan bu madde bazik nitelikteki ilaçları (dipiridamol, kinidin, imipramin, klorpromazin ve propranolol gibi) bağlayan başlıca proteindir. Anılan glikoprotein'in plazma düzeyi bireyler arasında görece fazla değişkenlik gösterir ve bu durum buna fazla bağlanan ilaçların dağılımının ve metabolizma hızının bireyler arasında değişken olmasına yol açabilir. Ayrıca sözkonusu

proteinin düzeyi; infeksiyon, ağır inflamasyon (romatoid artrit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi), yanık, myokard infarktusu, kanser, travma ve organ transplantasyonu gibi stres hallerinde artar (örneğin böbrek transplantasyonu yapılmış veya hemodiyaliz yapılmakta olan son dönem böbrek hastalarında normal kişilerdeki düzeyin 3 katına kadar çıkabilir). Doğaldır ki anılan ilaçlar aynı zamanda az veya çok albümine de bağlanırlar. Az sayıdaki bazı ilaçlar plazmada α veya β–lipoproteinler, globülin, serüloplazmin ve diğer makromoleküllere de bağlanırlar; örneğin immünosüpresan bir ilaç olan siklosporin düşük dansiteli lipoproteine (DDL'ye) bağlanır.

Bağlanmanın fizikokimyasal yönü: İlaç molekülleri, albümin ve diğer protein makromoleküllerine geri-dönüşlü (reversibl) olarak bağlanırlar; bağlanmada, hidrojen bağları, iyonik bağlar ve van der Waals bağları gibi görece zayıf bağların bir veya birkaçı rol oynar.

Plazmada bağlı ilaç fraksiyonu ile serbest fraksiyonu arasındaki denge, **kitle etkisi yasasına** ("mass action law") göre oluşur. Eğer her bir albümin molekülü üzerinde bir bağlanma yeri varsa denge hali aşağıdaki formülle gösterilebilir:

$$[\text{Serbest ilaç}]+[\text{Albümin}] \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} [\text{ilaç-albümin kompleksi}]$$

k_1 ve k_2 sırasıyla ileri ve geri reaksiyonun hız sabitleridir.

İlacın proteine bağlanmasının önemli bir kantitatif parametresi olan **afinitenin,** *afinite sabiti* (K_a) *ile değil,* K_d (*disosiyasyon/ayrışma sabiti*) ile ifade edilmesi adet olmuştur. K_d, k_2/k_1'e eşittir yani afinite sabitinin tersidir ($1/K_a$).

Bağlanma ile ilgili önemli bir parametre, **bağlanma oranıdır.** İlaçların bağlanma oranı protein konsantrasyonuna, ilaç konsantrasyonuna, protein molekülleri üzerinde ilaç bağlayan yerlerin sayısına ve bu yerlerin ilaca karşı afinitesine bağımlıdır. Plazmadaki normal albümin konsantrasyonu yaklaşık 0.6 mM kadardır. Protein molekülleri üzerinde ilaç bağlayan noktaların sayısı kısıtlı olduğundan plazmada ilaç konsantrasyonu yükseldiğinde bağlanma, **doygunluğa ulaşır.** Ancak plazmada ilaç bağlanması, terapötik konsantrasyonlardaki ilaç varlığında **doygunluk tan hayli uzaktır;** genellikle doygunluk düzeyinin %1'inin bile altındadır. Bu durumda ilacın bağlanma oranı **konsantrasyondan bağımsızdır.** Plazmadaki ilaç konsantrasyonu, proteine bağlanma ile ilgili disosiyasyon sabitinin üstüne çıkarsa, bağlanma oranı ilaç konsantrasyonu arttıkça, belirgin derecede artar. İlaçların bağlanma oranı, ilacın terapötik plazma düzeyindeki bağlanma esas alınarak ifade edilir ve yukarıda sözü edilen durum nedeniyle oldukça sabit bir değerdir. Ancak az sayıdaki ilaçların (aspirin, dizopiramid, kinidin, prednizolon, valproik asid ve sulfonamidler gibi), plazma albümini üzerindeki bağlanma yerleri terapötik plazma konsantrasyonlarında önemli derecede (yaklaşık %50–60 oranında) doyurulmuştur. Böyle ilaçlar için dozun artırılması plazmadaki bağlı ilaç miktarında fazla artma yapmaz, fakat serbest ilaç miktarını fazla artırır.

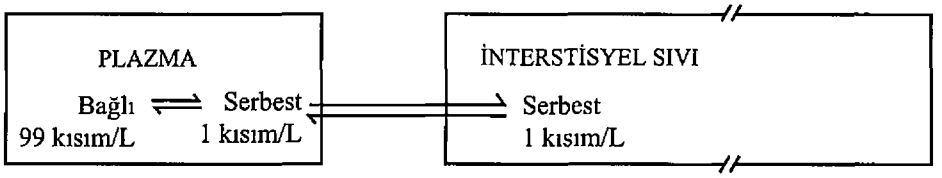
Plazmada bağlı ve serbest ilaç fraksiyonlarının özellikleri: İlaçların sadece plazmadaki bağlanmamış, serbest molekülleri kapillerden ekstraselüler sıvıya (bu arada etki yerine) geçebilir. İnterstisyel sıvıya pasif difüzyonla geçen serbest ilaç fraksiyonu ve plazmada kalan serbest ilaç fraksiyonu arasında **denge vardır.** Bu iki fraksiyonun konsantrasyonu denge oluştuğu zaman genellikle birbirine eşittir. İnterstisyel sıvıda protein oranı çok düşük olduğundan (plazmadakinin 1/10'u), plazmadaki toplam ilaç konsantrasyonu plazma proteinlerine bağlanma oranı ile orantılı olarak artan bir ölçüde, dokudaki toplam ilaç konsantrasyonundan daha yüksektir. Dokuda ilacın depolanması durumunda bu kural geçerli değildir. **Etkilediği hücrelerin çevresindeki yani "biyofaz"daki ilaç konsantrasyonunun** ve dolayısıyla ilaç etkinliğinin ölçüsü, plazmadaki total ilaç konsantrasyonu değil, **serbest ilaç fraksiyonunun konsantrasyonudur.**

Bazı ilaçlar plazma albüminine yüksek oranda bağlanırlar. Bunlar genellikle fazla lipofilik organik asid veya baz niteliğindeki ilaçlardır. En fazla bağlanan ilaçlar arasında dikumarol, varfarin, uzun etkili sülfonamidler, tolbutamid, furosemid, fenitoin, dijitoksin, diazepam, imipramin ve vücutta aspirinden oluşan salisilik asid bulunur. Bunlardan ilki %99.6 oranında bağlıdır; başka birdeyişle plazmada mevcut her bin dikumarol molekülünün 996'sı albümin makromolekülleri üzerine yapışmış durumda olup ancak 4 molekül plazma suyunda serbest durumdadır.

Bağlı kısım dolaşan kandan pasif difüzyonla çıkamadığı için eliminasyon yapan olaylar (metabolizma ve glomerüler filtrasyon gibi) tarafından kolayca etkilenmez ve kanda genellikle **ilaç deposu** veya **ilaç rezervuarı** görevi yapar. Serbest ilaç molekülleri plazmadan uzaklaştıkça denge gereği, bağlı ilaç plazma suyuna salıverilir ve ilacın etki süresini uzatır. Eğer ilaçlar plazma proteinlerine bağlanmasalardı, vücutta kalış süreleri, dolayısıyla etki yerinde kalış süreleri ve bununla orantılı olan etki süreleri çok kısa olurdu. Etkilerini sürdürmek için onların çok daha sık verilmeleri gerekirdi.

Plazma proteinlerine bağlanmanın ilaç eliminasyonuna etkisi: Plazma proteinlerine bağlı ilaç fraksiyonu böbreklerde glomerüler filtrasyona uğrayıp idrar içine atılamaz; glomerüllerden **sadece serbest ilaç fraksiyonu süzülür.** Bu süzülme sırasında su da süzüldüğü için glomerüllerden geçerken plazmanın serbest ilaç konsantrasyonu azalmaz ve bağlı fraksiyon disosiyasyona uğramaz. O nedenle, **bağlı fraksiyonun filtrasyona katkısı olmaz.** İlaçların glomerüler filtrasyon hızı, onların plazma albüminine bağlanma oranları ile **ters orantılıdır.**

Öte yandan **böbrekte *tubuluslardan* salgılanma** suretiyle olan itrahta (atılmada), bağlı fraksiyon itraha indirekt olarak katkıda bulunur ve itrahı artırır. Şöyle ki, kan peritübüler kapilerlerden geçerken serbest fraksiyon aktif transportla lumene atılır, buna su atılımı eşlik etmez. Bu nedenle plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonu düşer; bağlı fraksiyon hemen disosiyasyona uğrar ve yeni salıverilen ilaç molekülleri tubulus içine salgılanır. O halde **plazmada proteine bağlanmış olma ilacın böbrek glomerüllerinden filtrasyonla itrahını kısıtladığı halde, tubuluslardan salgılanma suretiyle olan itrahını kısıtlamaz;** aksine, itrah yeri olan tubulus hücrelerine bol miktarda ilaç sunulmasını sağlayarak, itrahı artırır.



Şekil 4.1. Yüzde 99 oranında albümine bağlanan bir ilacın plazma ve interstisyel sıvı arasında dağılımının konsantrasyon bakımından karşılaştırılması (her iki sıvıda serbest ilaç konsantrasyonu aynı olduğu halde, total ilaç konsantrasyonunun plazmada interstisyel sıvıdakinden 100 kez yüksek olduğuna dikkat ediniz).

İlaçların karaciğerde, biyotransformasyon veya safraya itrah şeklindeki eliminasyonlarının hızı da böbrekten itrahta olduğu gibi, proteine bağlanma oram tarafından karmaşık bir biçimde etkilenir.

Plazma proteinlerine bağlanmanın hastalık hallerinde değişmesi: Kronik karaciğer hastalıkları (siroz gibi), kronik böbrek yetmezliği ve ağır beslenme bozuklukları **hipoalbüminemi** yaparak veya albüminin bağlama özelliğini bozarak plazmada serbest ilaç fraksiyonunun toplam ilaç konsantrasyonunun yüzdesi olarak değerini artırır yani bağlanma oranını düşürürler. Bu durum akut ilaç tedavisinde dozun azaltılmasını gerektirir. Ancak, ilaçla kronik tedavi sırasında, hipoalbümineminin yukarıdaki şekilde oluşması yavaş bir olay olduğu için ilacın itrah hızında gelişen artma nedeniyle serbest ilaç yüzdesi normal değere döndürülür ve doz ayarlanması gerekmeyebilir.

Üremide albümin molekülüne bağlanmanın azalması, kısmen albümin molekülünün ilaç bağlayan gruplarının yapısının veya konformasyonunun bozulması sonucu ilaca afinitesinin düşmesine ve kısmen de bağlanma yerine karşı ilaçla yarışmaya giren endojen maddelerin birikmesine bağlıdır. Hipoalbüminemi, albümine yüksek oranda bağlanan ilaçlardan özellikle az lipofilik olanların sanal dağılım hacmini artırır.

Plazma ilaç düzeyinin tedavinin etkinliği yönünden değerlendirilmesi: Daha önce belirtildiği gibi ekstraselüler sıvıdaki ve özellikle ilacın etkilediği yapıdaki ilaç konsantrasyonunun yakın göstergesi, plazmadaki total ilaç konsantrasyonu değil, sadece serbest ilaç fraksiyonunun konsantrasyonudur. Oysaki bazı ilaçlarla tedavi esnasında terapötik etkinliği izlerken kimyasal yöntemlerle ölçülen konsantrasyon, plazma veya kandaki total ilaç konsantrasyonudur.

Serbest ilaç konsantrasyonunun, total konsantrasyonun sabit bir yüzdesini oluşturduğu normal durumlarda, etkin olan ve ölçülen konsantrasyonların farklı şeyler olması sorun oluşturmaz. Fakat kronik böbrek hastalığı veya hipoalbüminemi yapan diğer hastalıklar gibi serbest ilaç fraksiyonunun yüzdesini artıran durumlarda, ilaç dozunun, onun total plazma düzeyine bakarak ayarlanmasında israr edilmesi tehlikeli sonuçlara neden olabilir (bkz. 10. Baskı, s.37).

Dağılım hızı ve dağılımla ilgili özel durumlar

Dağılım hızı: İlacın belirli bir organa veya sanal bir farmakokinetik "kompartmana" dağılmasının veya sokulmasının hızı ilaç veya doku ile ilgili **dört faktöre bağlıdır: (i) Difüzyon hızı:** İlaç pasif difüzyona elverişli ise yani ne kadar fazla lipofilik, ne kadar az iyonize olmuş ve molekülü ne kadar ufak ise kandan dokuya difüzyon hızı o kadar yüksek olur. Bu özelliklere uymayan az lipofilik ve molekülü büyük ilaçların dağılımı, düşük olan difüzyon hızları tarafından kısıtlanmıştır. **(ii) Doku perfüzyon hızı veya başka bir deyişle dokudan geçen kan akımının hızı:** Kan akımı hızının yüksek olduğu yerde dağılım kural olarak hızlı olur. **Fazla lipofilik ilaçlar** çok çabuk difüzyona uğradıkları için dağılım hızları kan akım hızını yakından izler; özel bir deyişle bunların dağılımı perfüzyon hızı yani kan akımı ile kısıtlanmıştır. Onların **dokuya sunum hızı** (kan akımı hızı ile plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonunun çarpımı) ne kadar fazlaysa dokuya geçiş o kadar çabuk ve fazla olur. Oysaki dağılım hızı perfüzyon hızı tarafından kısıtlanmamış olan **az lipofilik ilaçlar**da, akım hızı artsa bile dağılımın hızı buna ayak uyduramaz. Kan akımı hızının düşüklüğünün ve yüksekliğinin farmakokinetik yönüne ileride değinilmiştir. **(ili) İlacın doku komponentlerine karşı afinitesi:** Bu parametre dokunun intrinsik (içsel) bir özelliğidir ve onun, **içinden geçen kandan ilacı çekme (ekstraksiyon) kapasitesini (ekstraksiyon oranını)** ve hızını belirler. Ekstraksiyon oranına hepatik klirens vesilesiyle ileride 5. Konuda değinilmiştir. **(iv) Plazma proteinlerine bağlanma:** Yukarıda belirtildiği gibi bağlanan ilaç molekülleri pasif difüzyona uğramadığından bu faktör kandan dokuya geçişi ve vücutta dağılımı azaltır.

Az sayıdaki bazı ilaçların dağılım hızı çok yüksektir ve ilaç konsantrasyonu plazma ile kan akım hızı yüksek olan organlar arasında hemen sanal bir dengeye erişir; örneğin intravenöz veya inhalasyonla uygulanan genel anesteziklerin verilmesinden sonra onların plazmadan beynine geçişi çok hızlıdır ve plazmadaki ve beyindeki konsantrasyon arasında hemen sanal bir denge meydana gelir. Ancak pek çok ilaç için plazma ile dokular arasındaki denge hemen oluşmaz ve gecikme gösterir.

İlaçların santral sinir sistemine geçişi: Santral sinir sistemi, kitlesine kıyasla birim zaman zarfında içinden fazla kan geçen organlardan biridir. Beyin korteksi (gri cevher) kesitlerinde 1 mm^2'lik yüzeye aşağı yukarı 1000 kapiler düşer, bu sayı beyaz cevherde 300 kadardır. Beyin vücut ağırlığının %2'sini oluşturduğu halde, kalp debisinin ortalama %16'sına eşit hacimde (0.65-1.3 litre) kan bir dakikada beyinden geçer.

Bu duruma göre kana geçen ilaç moleküllerinin hızlı bir biçimde beyine girmesi ve onu etkilemesi gerekir.

Ancak beyin kapilerlerinin permeabilitesi (geçirgenliği) diğer dokulardaki kapilerlerinkinden farklıdır ve bunların yapısal özellikleri nedeniyle beyin kapiler damarları çeperinde **kan–beyin engeli** bulunduğu kabul edilir.

SSS kapilerlerlerinin beyin ve omurilik dokusuna kandan girişi engelleyen **yapısal özellikleri** şunlardır: (i) **Endotel hücreleri** arasında, diğer yerlerdeki kapilerlerden farklı olarak, aralık veya porus bulunmaz; bu hücre katmanı **sıkı kavşaklı** ("tight junction") tipte endoteldir. Bu nedenle ilaçların endotel hücrelerinin arasından (sulu fazdan) geçmesine pek olanak yoktur; sadece hücre içinden (transselüler) geçiş olur. İlaç molekülleri, endotelin lipid yapılı sitoplazmik membranının lumene bakan (luminal) kısmından geçip sitoplazmaya girer ve sonra endotelin dış yüzündeki sitoplazmik membran kısmını aşar. O halde ilaç molekülleri, kandan beyinin ekstraselüler sıvısına ve etki yerine ulaşabilmek için iki lipid membrandan geçerler. (ii) Beyin kapilerlerinde endotelin altındaki **bazal membran** deliksizdir. (iii) Vücudun diğer yerlerindeki kapilerlerden farklı olarak beyin kapilerleri, tek sıra astrosit hücrelerinden oluşan bir **glia katmanı** ile sarılmışlardır ve bu hücreler birbirlerine sıkı bir şekilde kenetlenmişlerdir. İlaç moleküllerinin kapiler çeperinden sonra bu tabakayı da geçmeleri gerekir. Astrositler, ilaç ve endojen maddeleri inaktive eden çeşitli enzimleri (MAO gibi) içerirler, bu nedenle hem geçiş engeli ve hem de metabolik engel oluştururlar. (iv) Beyin kapiler endotel hücrelerinin lumene bakan membranında, endotel hücresine geçen ilaçları **kapiler içine yani endotel hücresi dışına geri pompalayan** (efluks yapan) ve P–glikoprotein ve benzeri proteinlerden oluşan bir **dışa-atım (efflux) yapan bir transportör protein sisteminin** (bkz. 6. Konu) bulunduğu gösterilmiştir. P–glikoprotein aşağıda açıklanan üç pompaya göre aksi yönde çalışır ve toksik maddelerin beyne girmemesini ve girmişse kana atılmasını sağlar.

Heksoz yapısındaki şekerler (D–glukoz gibi), bazı amino asidler, purinler ve monokarboksilli asidler gibi çeşitli endojen maddeler veya yapıca bunlara benzeyen ilaçlar beyin kapilerlerini aktif transport veya kolaylaştırılmış difüzyon suretiyle geçerler. Beyin kapiler endoteli membranında: (i) D–glukoza ve belirli heksozlara, (ii) büyük moleküllü nötral amino asidlere ve (iii) asidik ve bazik amino asidlere özgü **üç ayrı transportör** (taşıyıcı) sisteminin varlığı gösterilmiştir. SSS dokuları böylece, enerji, protein ve nörotransmiter üretebilmeleri için gerekli besin öğelerini dolaşan kandan alırlar. Ufak moleküllü nötral amino asidler (glisin gibi) kan–beyin engelini aşamazlar, fakat beyinde sentez edilirler. Beyin kapiler endotelinin diğer bir özelliği, bu hücrelerde pinositoz etkinliğinin diğer yerlerdekilerden farklı olarak düşük olmasıdır. Bu nedenle beyin kapilerleri pinositozla geçişe de elverişli değildir.

Kan–beyin engelinin varlık nedeni, esas olarak SSS'nin kendi içindeki **homeostazın periferdeki değişikliklerden etkilenmesini önlemek** ve nöronal devreler gibi fazla duyarlı ve nazik dengeli yapıları periferde etkili endojen maddelerin veya vücuda dışardan giren zararlı maddelerin ve diğer ksenobiyotiklerin* sataşmasından korumaktır. İyonize olmayan ufak moleküllü etil alkol, genel anestezikler (desfluran gibi) ve fazla iyonize olmayan ve/veya iyonize şekilleri görece lipofilik olan bazı ilaçlar (tiopental, diğer intravenöz genel anestezikler ve tütün dumanı içinde alınan nikotin gibi) kan dolaşımından SSS'ne çok hızlı bir şekilde girerler; intravenöz genel anesteziklerin bu sistemdeki etkileri genellikle bir dakika içinde başlar ve kişi bu süre içinde bilincini kaybedebilir. SSS'ni etkileyen ilaçlar kural olarak fazla lipofilik bileşiklerdir; bunların bazıları klor ve fluor gibi halojenli türevler şeklindedir. Bu türevlerin lipofilikliği, halojensiz benzerlerininkinden daha fazladır.

Beyin dokusunun ve menenjlerin infeksiyonu (ensefalit ve menenjit olgularında olduğu gibi), beyne radyoterapi uygulanması, beyin arteri içine hipertonik solüsyon (glukoz, manitol ve üre solüsyonları gibi) injeksiyonu, yüksek konsantrasyonda alkol, sitotoksik kanser ilaçları gibi etkenler ve olaylar **kan-beyin engelini gevşetirler** ve kapilerlerin ilaçlara geçirgenliğini (permeabilitesini) artırırlar. Buna karşılık **glukokortikoid ilaçlar,** artmış olan geçirgenliği azaltırlar.

Beynin çok az sayıda bazı bölgelerinde **kan–beyin engeli bulunmaz.** Buralarda endotel hücreleri arasında poruslar bulunur; kavşak sıkı değildir ve hücrelerde belirgin derecede pinositotik veziküller bulunur. Bu yerler. 4. ventrikül tabanındaki area postrema ve hipotalamusta 3. ventrikül çevresinde bulunan eminentia media ve subfornikal organ, nörohipofiz, supraoptik krista (bunun üzerindeki lamina terminalis'in "organum vasculosum"u) ve epifizdir. Bu yerlerin çoğunun ortak özellikleri, nöroendokrin düzenlemeyle veya dışardan vücuda maddelerin girişini kontrol etmekle görevli olmalarıdır. Örneğin area postrema'da bulunan "chemoreceptor trigger zone" ve kusma merkezi kan bileşimini devamlı "izler"; eğer ağızdan zararlı bir madde alınmışsa, bunların hiç olmazsa bazı türlerinin kana geçmeden kusma suretiyle mideden atılmasını sağlar.

İlaçların BOS'a geçişi: BOS (beyin–omurilik sıvısı, liquor cerebrospinalis) beyin içindeki **ventrikülleri, omurilikteki ependimal kanalı** ve beyin ile omuriliğin çevresindeki **subaraknoid aralığı** doldurur; hacmi yaklaşık **150 ml**'dir. Beyin ventrikülleri içindeki koroid pleksuslardan salgılanır; oluşma hızı 0.35–0.4 ml/dak (günde 500–600 ml)'dir; drenaj hızı da buna eşittir. Bu duruma göre BOS günde 3–4 kez yenilenir. İlaçların beyin ve omuriliğin interstisyel sıvısındaki konsantrasyonu ile BOS'taki konsantrasyonu yaklaşık olarak eşittir. BOS'un oluştuğu **koroid pleksusların çeperi,** sıkı kavşaklı ve tek sıralı koroid epitel hücrelerinden oluşur. Beyin kapilerleri gibi koroid pleksuslar da, içlerinden geçen kandaki maddelerden sadece lipofilik olanların geçişine elverişlidir. Bu nedenle kan–liquor engeli veya diğer adıyla **kan–BOS engeli**nden söz edilir. Lipofilik ilaçların plazmadaki serbest fraksiyonu pasif difüzyonla, bazı iyonize ilaçlar ise

* Vücutta yapılmayan, vücuda dışardan giren bütün kimyasal maddelere "vücuda yabancı" anlamına gelen bu ad verilir.

aktif transport suretiyle koroid pleksusun çeperini aşarak BOS içine girerler. Koroid pleksus epitel hücrelerinde de dışa-atım pompası görevi yapan P-glikoprotein ve benzeri transportör proteinleri bulunur ve belirli maddelerin BOS'a geçmesini engeller ve geçmiş olanları BOS'tan kana geri atar.

Menenjlerin iltihap hallerinde ve diğer lezyonlarında lezyonlu bölgede koroid pleksusun ve beynin pia tabakasındaki kapilerlerin permeabilitesi artar; bu nedenle ilaçlar BOS'a daha fazla geçerler. Bu durumun menenjitlerin antibakteriyel ilaçlarla tedavisinde yararı vardır. Ancak menenjitin akut dönemi geçtikten sonra hastalık kronikleşmiş ise permeabilitedeki artma azalır ve ilacın BOS'a girişi zorlaşır. Böyle durumlarda ilacı **intratekal olarak** (lomber ponksiyonla) veya **intraventriküler olarak** (kafatasına Ommaya rezervuarı koymak suretiyle) **BOS içine doğrudan vermek** gerekebilir.

BOS içine geçen ilaçların veya beyin dokusundan sızan metabolitlerin buradan uzaklaştırılması aşağıdaki şekillerde olur): (i) BOS'un araknoid villuslardan kafatasının iç yüzeyindeki venöz sinuslara akan (kan dolaşımına geri dönen) kitlesi içinde mekanik olarak, (ii) Koroid pleksuslardan kan içine aktif transportla taşınmak suretiyle (iyodürler, serotonin ve katekolaminler bu şekilde uzaklaştırılır) ve (iii) Subaraknoid, subependimal ve pial kapilerlerden kana geçmek suretiyle.

Sekestrasyon ve dokuda depolanma: İlaçların dokularda bazı hücre içi veya hücre dışı yapılara sıkı bir şekilde bağlanıp oralarda depo edilmeleri şeklinde tanımlanan sekestrasyon olayı onların dokular arasında eşitsiz dağılımına yol açar. Bağlanma, söz konusu yapıların genellikle protein, fosfolipid ve nükleoprotein molekülleri üzerine olur.

İlaçların bazı hücrelerde depolanması, bazen sekestrasyon sonucu değil, hücre içine **aktif transportla** taşınarak orada konsantre edilmesi sonucu meydane gelir. Belirli bir yerde birikme bazen de, aşağıda sözü edilen **iyon tuzağı olayı** sonucunda meydana gelir. **Yağ dokusu içinde birikme** çoğu zaman lipositler içindeki yağda çözünmeye bağlıdır; yağ dokusu, kan akım hızının düşük olduğu stabil bir depo işlevi yapabilir. Yağ dokusunun, vücut ağırlığına oranı aşırı şişmanlarda %50'ye kadar çıkabilir.

Bağlanmanın derecesi ilacın yukarıda sayılan moleküllere karşı afinitesine bağlıdır. İlaçların dokudaki depoları, **ilaç rezervuarı** görevi yapabilir; böylece ilacın terapötik tesirinin veya yan tesirlerinin uzamasına neden olabilir. Ayrıca, rezervuar büyük kapasiteli ise ve çabuk doymuyorsa, tedavinin başlangıcında, verilen ilacın büyük bir kısmı etki yerinden ziyade, depoya gideceğinden terapötik etkinliğin ortaya çıkması gecikebilir (amiodaron ile olduğu gibi); depoların doyurulması için bu tür ilaçların başlangıçta yükleme dozunda verilmesi gerekebilir.

Sekestrasyona uğrayan ilaçların sayısı görece azdır. Bu olay sonucu bazı ilaçlar belirli organ veya dokularda diğerlerinden daha fazla toplanırlar. Kısa ve çok kısa etkili barbitüratlar (örneğin tiopental) yağda fazla çözünen maddelerdir, vücutta SSS ve yağ dokusu gibi lipidden zengin yapılarda toplanırlar. İmipramin ve hücre membranının serotonin geri-alımı (re-uptake'i) yapan taşıyıcı proteinine bağlanan diğer bazı antidepresan ilaçlar akciğerde depolanırlar. Tetrasiklinler kemikteki kalsiyum tuzu kristallerinin yüzeyinde ve içindeki kalsiyumla şelasyon yapmak suretiyle **kemiklerde ve dişlerde** birikebilirler. Osteoporoz tedavisinde kemiklerden kalsiyum kaybını önlemek için kullanılan bifosfonat türü ilaçlar kemikler tarafından bağlanarak orada çok uzun süre tutulur. Kurşun gibi ağır metaller de kemikte birikir. Bir sıtma ilacı olan klorokin retina, karaciğer, cilt ve iris gibi melanin içeren dokularda birikir. İyod ve iyodürler tercihan tiroid bezi içinde birikip burada plazmadakinden çok daha yüksek konsantrasyonda bulunur.

Redistribüsyon: Fazla lipidde–çözünür ilaçlar (örneğin genel anestezik etkili uçucu sıvılar ve gazlar), inhalasyon suretiyle verildikleri zaman veya tiopental i.v. olarak hızlı bir şekilde verildiği zaman başlangıçta, beyinde ve fazla kanlanan diğer organlarda (kalp ve böbrekler gibi) yüksek konsantrasyonda toplanırlar. Bu sırada yağ dokusu gibi lipidde–çözünür maddeleri tutabilen, fakat az kanlanan yani içinden kan geçişi yavaş ve az olan bir doku içine dağılımları önemsiz derecededir. Aradan geçen birkaç saat zarfında, dolaşan kan içindeki ilaç bu dokuya da yeterli derecede sunulmuş olduğundan beyin, kalp ve böbrek gibi organlara kıyasla daha geniş bir hacim oluşturan yağ dokusunda ilaç daha fazla toplanma olanağı bulur. Böylece ilaç için başlangıçtakinden farklı yeni bir dağılım kalıbı ortaya çıkar. Örneğin tiopental (lipid/su partisyon katsayısı 10), i.v. verildiğinde, ilk dakikalarda görece büyükçe bir kısmı lipidden zengin olan beyinde toplanır, 3 saat sonra ise vücuttaki ilacın %70 kadarı yağ dokusuna transfer edilmiştir; bu ilaç ayrıca çizgili kaslar içine de transfer edilir. **Yeniden dağılım (redistribüsyon)** adı verilen bu olay, söz konusu ilaçların etki yerinden (yukarıda sayılan ilaçlar için beyin) kısa zamanda uzaklaşmasına ve etkinin çabuk sona ermesine neden olur. Redistribüsyon ilacın metabolizması ve itrahı gibi ilaç etkisini sona erdirme mekanizmalarından biridir.

İyon tuzağı: Pasif difüzyona elverişli bir membranla birbirinden ayrılmış olan iki kompartmanda dağılan bir ilacın, herbir kompartman içinde denge halindeki konsantrasyonu, eğer pH farkı mevcutsa eşit değildir (bkz. Şekil 2.2). İlaç daha fazla iyonize olmasına elverişli kompartmanda daha fazla toplanır. Buna iyon tuzağı fenomeni denir. Söz konusu durum, **pH'ye göre partisyon (paylaşılma) olayı**na göre oluşur (bkz.s.13). Böylece asidik ilaçlar pH'si daha yüksek olan tarafta konsantre olurlar. Bazik ilaçlar ise pH'si daha düşük olan tarafta toplanırlar.

Vücutta, intraselüler sıvı kompartmanı ekstraselüler kompartmana göre daha asidiktir (pH, sırasıyla 7.0 ve 7.4). Bundan dolayı bazik ilaçlar hücre içinde hücre dışına göre biraz daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Aynı şekilde, bazik ilaçlar mide suyunda toplanma eğilimi gösterirler. Bu durum, bazik ilacın mide mukozasından salgılandığı izlenimini verebilir. Ayrıca mide boşalması gecikmiş veya durmuş bir kimsede bazik bir ilaç (morfin ve heroin

gibi) i.v. verilmişse mide suyunda toplanır ve bu durum ilacın ağızdan alındığı izlenimini verebilir ve adli olaylarda yanlış karar vermeye neden olabilir.

İlaçların plasentadan fötusa geçişi: İlaçların gebe kadının dolaşımından plasentayı aşmak suretiyle fötusun dolaşımına geçişi, lipid membranlar içinden **pasif difüzyon** için söylenilen genel kurallara göre (bkz. 2. Konu) olur. O halde lipidde–çözünür, iyonize olmamış ilaç molekülleri kolayca fötus dolaşımına geçebilirler. Genel anastezikler ve opioid analjezikler gibi santral sinir sistemini deprese eden fazla lipofilik ilaçlar plasentayı kolayca aşarlar. Bu ilaçlar doğum eylemi esnasında gebeye uygulandıklarında bebek, solunum depresyonu içinde doğabilir. İlaçların plasentadan geçişi fötus ve bebek üzerinde onların kalıcı toksik etkileri (bu arada teratojenik etkilerine bağlı şekil bozuklukları ve sakatlık) bakımından da önemlidir.

Gebenin dolaşımına giren ilaçların plasenta ile uterus iç yüzü arasında yer alan **kan sinuslarından** fötus dolaşımına pasif difüzyonla geçebilmeleri için **iki membran aşmaları** gerekir: (i) Gebe dolaşımına dahil olan plasenta içindeki kan sinuslarının içinde yüzen **villusları örten trofoblast katmanı** ve (ii) Villuslar içinde bulunan ve fötusun umbilikal arterlerinden umbilikal venine giden fötus kanının geçtiği **kapilerlerin endotel katmanı.**

Plasenta ilaçlar için bir engel oluşturmadığından, ilaçların gebenin dokularına geçmeleri ne kadar kolaysa, genellikle plasentadan fötus dolaşımına geçmeleri de o kadar kolaydır. Ancak, plasentada az sayıda ilacın anneden villus kapilerlerine sokulmasını önleyen bir dışa-atım pompası olan P–glikoproteini de bulunur.

Sanal dağılım hacmi

İlaç verildikten sonra belirli bir anda vücutta bulunan toplam ilaç miktarının o anda plazmada ölçülen ilaç konsantrasyonuna (C) eşit bir konsantrasyonda dağılmasının mümkün olduğu sıvı hacmi o ilacın **sanal dağılım hacmi (V_d)** olarak tanımlanır:

$$V_d = \text{Vücuttaki ilaç miktarı} / C$$

Bu denklem V_d'yi tanımlayan en basit denklemdir ve vücudu, içinde ilacın homojen olarak dağıtıldığı tek bir kompartman olarak kabul eder.

V_d, gerçek bir sıvı kompartmanının hacmi değildir; yukardaki tanıma göre hesapla bulunan sanal bir hacimdir, vücuttaki fizyolojik sıvı kompartmanlarının birini veya birkaçını (çok az sayıdaki istisnalar dışında) temsil etmez.

Farmakokinetik incelemelerde dağılım hacminin hesaplanmasında kullanılan **standart ilaç plazma konsantrasyonu,** ilacın i.v. injeksiyonundan sonra farklı zamanlarda çok sayıda plazma numunesi almak suretiyle çizilen ve Şekil 4.3'te gösterilen **logaritmik plazma konsantrasyonu–zaman eğrisinde,** *lineer eliminasyon döneminin geriye (retrograd) ekstrapolasyonu* ile bulunan C'_0 değeridir. Bu değer i.v. injeksiyonla verilen bir ilacın, eğer verilir verilmez nihai dağılım hacmi içine hemen dağılması mümkün olsaydı, plazmada meydana getireceği konsantrasyonu gösterir. İlacın intravenöz injeksiyonundan hemen sonra vücuttaki ilaç miktarı verilen doza ($D_{i.v.}$) eşit olduğu için böyle bir yöntemle hesaplanan sanal dağılım hacmi:

$Doz_{i.v.}/C'_0$'ye eşittir.

Sanal dağılım hacmi, intravenöz verilen ilacın **"plazma konsantrasyon–zaman" eğrisinin altında kalan alan (EAA)** üzerinden de hesaplanabilir (Şekil 4.3).

$$V_d = Doz/(EAA \times k_{el}).$$

Bu şekilde hesaplanan V_d, V_{alan} simgesiyle de gösterilebilir. Bu denklemde vücudun Şekil 4.3'te açıklandığı gibi iki kompartmandan ibaret olduğu kabul edilmiştir. k_{el}, ilacın eliminasyon hız sabitidir. Doz/EAA=KL (klirens) olduğundan (bkz. 6. Konu),

$V_d=KL/k_{el}$ eşitliği de geçerlidir.

Sanal dağılım hacmi ilacın **total vücut klirensi (KL_t) ve ortalama vücutta kalış süresi (MRT,** mean residence time) değerleri arasındaki ilişkiye dayanarak aşağıdaki formülden de hesaplanabilir (Boroujerdi, 2002) ve bu şekilde bulunan V_d ,$(V_d)_{ss}$ simgesi ile gösterilir ve buna **kararlı durum sanal dağılım hacmi** adı verilir:

$$(V_d)_{ss} = KL_t \times MRT$$

Farmakokinetik çalışmalarda sanal dağılım hacminin sağladığı **üç önemli yarar** şunlardır: (i) Ölçülen plazma konsantrasyonundan vücutta o anda varolan ilaç miktarının (A) bulunmasını sağlar ($A = C \times V_d$) veya bunun tersi olarak, vücutta bilinen miktarda ilaç bulunduğu zaman plazma ilaç konsantrasyonunun kestirilmesine olanak verir. (ii) Belirli bir plazma konsantrasyonunu sağlamak için verilmesi gereken ilaç dozunun kestirilmesine yarar. (iii) İlacın total klirensine dayanarak eliminasyon hızının veya onun göstergesi olan eliminasyon hız sabitinin (k_{el}) kestirilmesini sağlar (k_{el}= Klirens/V_d).

Dağılım hacminin büyük olması genellikle (fakat her zaman değil), ya vücuttaki dokuların **ilaca yaygın bir şekilde maruz kaldıklarını** veya **görece selektif bir şekilde** (belirli bir dokuda birikme gibi) **maruz kaldıklarını** gösterir. İlaçların dağılım hacmi ile yarılanma ömürleri arasındaki ileride değinilecek ilişkiden dolayı sanal dağılım hacminin büyüklüğü ilacın vücutta uzun süre kaldığını ve genellikle **etki süresinin uzunluğunu** da gösterir.

Vücuttaki sıvı hacimlerinin ve ilaçların toplandığı dokuların kitlesinin vücut cüssesi ile olan ilişkisinden dolayı, ilaçların dağılım hacimleri **litre/kg olarak,** vücut ağırlığının kg'ı başına düşen hacim şeklinde belirtilir. Bazı ilaçların sanal dağılım hacimleri L/kg olarak aşağıda gösterilmiştir:

İlaç	Dağılım hacmi (L/kg)	İlaç	Dağılım hacmi (L/kg)
Antipirin	0.48-0.70	Sefaleksin	0.26
Heparin	0.06	Gentamisin	0.25
İndometasin	0.93	Ampisilin	0.28
Parasetamol	0.95	Amoksisilin	0.41
Dijitoksin	0.51	Tetrasiklin	1.3
Digoksin	7.2	Teofilin	0.45
Furosemid	0.11	Diazepam	1.1
Hidroklorotiazid	0.83	Desipramin	34

DAĞILIMIN KİNETİĞİ

Kan ve diğer kompartmanlar içindeki **ilaç konsantrasyonunun zamana göre seyri (farmakokinetik profil),** ilaç etkisinin zamana göre seyrini değerlendirmek için farmakokinetik çalışmalarda incelenen en önemli bir göstergeyi oluşturur. Bu arada, bu seyirle ilgili eğriye uyan matematiksel formülün belirlenmesi mümkün olabilir. Bu incelemelerde, insan vücudunun kompleksliğinin yaratacağı zorluklardan kurtulmak için **basitleştirilmiş farmakokinetik kompartmanlardan oluşan matematiksel modeller** kurularak, onlar üzerinde çalışılır.

Bu modellerde matematiksel formüllerle bulunan değerler, eğer uygun bir model ortaya konulmuşsa, deney hayvanları veya insanlar üzerinde yapılan *in vivo* farmakokinetik deneylerde bulunan ölçümlere uyar. Modellerin esasını oluşturan **kompartmanlar,** ilaç veya metabolitlerinin üniform olarak dağıldığı varsayılan hacimlerdir. Bu farmakokinetik kompartmanların mutlaka vücuttaki anatomik kompartmanlara uyması gerekmez. Farmakokinetik kompartmanlar ekseriya varsayımlar üzerine kurulmuş teorik kompartmanlardır.

En basit yaklaşım şeklinde, bütün vücut, absorbe edilen ilacın derhal ve üniform bir şekilde dağıldığı tek bir kompartmandan ibaretmiş gibi kabul edilir **(tek kompartmanlı model).** Ancak çoğu ilaçla yapılan incelemelerde bu modelden hareketle hesaplanan değerler, ilacın belirli bir dozda verilmesinden sonra vücut sıvılarında bulunduğu gözlenen konsantrasyonlara çoğu zaman uygunluk göstermez. Çünkü bu modelin esasını oluşturan, sanal dağılım hacmi içinde **derhal ve üniform şekilde dağılma varsayımı,** ilaçların (kuvaterner amonyum türevi bazı çizgili kas gevşetici ilaçlar gibi az sayıda ilaç dışında) çoğu için geçerli değildir.

İki kompartmanlı dışarıya açık model ise yukarıdakinin aksine, ilaçların çoğunun vücutta **gözlenen farmakokinetik profiline uygunluk gösterir.** Bu modelin kurulmasında temel varsayım vücudun şu iki kompartmandan (dağılım hacminden) oluştuğunun kabul edilmesidir: (i) Ufak sanal hacimli **santral kompartman** ve (ii) Daha büyük hacimli **periferik kompartman** (Şekil 4.2). Diğer bir varsayım, bundan önceki modelde de olduğu gibi, her bir kompartman içinde, absorbe edilen ilacın dağılımının çabuk ve üniform bir şekilde oluşmasıdır. Denge halindeki ilaç konsantrasyonu, doğaldır ki, bir kompartmanda diğerindekinden farklıdır ve bu denge hemen oluşmaz.

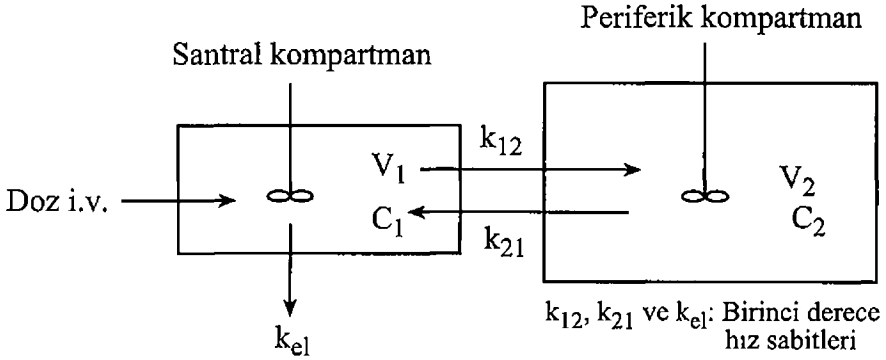
Bu hipotetik kompartmanlara uyan anatomik kompartmanlara gelince, **santral kompartman,** "dolaşan kan hacmi + fazla kanlanan (içinden fazla kan geçer) organların (kalp, akciğer, böbrekler, karaciğer ve kan-beyin engelini aşan ilaçlar için beyin gibi) interstisyel sıvı hacminden ibarettir. **Periferik kompartman** ise genellikle az kanlanan organların (cilt, yağ dokusu, iskelet kasları, kemikler gibi) interstisyel sıvı hacminden ibarettir.

Dışarıya açık olan sadece santral kompartmandır, ilaç buradan vücuda girer ve buradan elimine edilir. Eliminasyon birinci derece kinetiğine göre olur ve eliminasyon hız sabiti k_{el}'e eşittir. Periferik kompartmandan ilaç dışarı elimine edilmez, bu kompartman rezervuar görevi yapar. İki kompartman arasında ilaç iki yönde serbest difüzyona uğrar; bu difüzyonlar da birinci derece kinetiğine uyar ve hız sabitleri k_{12} (santral kompartmandan perifere geçiş için) ve k_{21} (aksi yöndeki geçiş için)'dir. Bu tür model şematik olarak Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Santral kompartmandan periferik kompartmana geçişin hızı, başlangıçta santral kompartmandan elimine edilmenin hızına göre daha yüksektir.

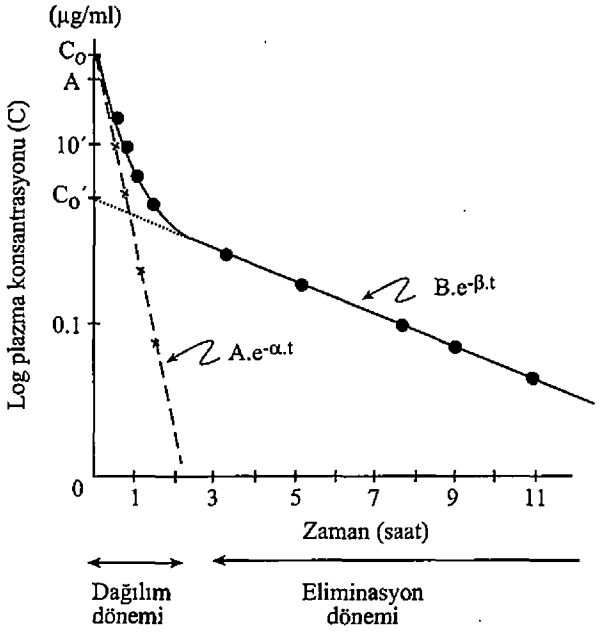
Dağılım olayının ilacın plazma konsantrasyonuna yansıması: Farmakolojinin temel kurallarından biri, ilacın plazmadaki konsantrasyonunun, (i) ilacın etki yeri olan doku veya organdaki konsantrasyonunu ve (ii) konsantrasyon-etki ilişkisi nedeniyle aynı zamanda ilacın etki derecesini (şiddetini) **yansıtmasıdır.** Bu nedenle ilaç etkisinin, farmakokinetik olayların ilacın plazma konsantrasyonundaki **yansımalarına bakarak değerlendirilmesi** farmakolojide sık başvurulan bir yaklaşımdır. Dağılım ilacın kan dolaşımındaki konsantrasyonunda sürekli bir düşmeye neden olur. Dağılım sonucu bir yandan böbrek gibi bir itrah organına ulaşan ilaç molekülleri oradan vücut dışına atılarak kaybolur (itrah) ve öte yandan karaciğer ve diğer metabolizma organlarına ulaşan ilaç molekülleri yıkılarak vücut içinde etkisiz metabolik ürünlere (metabolitlere) dönüşerek kaybolur.

İlacın vücut içinde kimyasal yapısını bozarak kaybolmasına yol açan **metabolizma (biyotransformasyon) olayı** ile ilacı vücuttan atarak kaybolmasına yol açan **itrah olayı,** sonuçlarının aynı olması nedeniyle tek bir adla adlandırılarak **eliminasyon** adını alırlar.

Dağılım olayı da **eliminasyon olayı** gibi ilacın dolaşan kandaki miktarını ve dolayısıyla kan veya plazma kon-



Şekil 4.2. İki kompartmanlı dışarıya açık modelin şematik olarak gösterilmesi (pervane işareti kompartmanlar içinde dağılımın hemen meydana geldiğini belirtmek için konulmuştur).
V_1 ve V_2: sırasıyla santral kompartmanın ve periferik kompartmanın sanal hacimleri
C_1 ve C_2: sırasıyla santral ve periferik kompartmandaki ilaç konsantrasyonları'dır.



Şekil 4.3. İki kompartmanlı bir sisteme ilacın i.v. verilişinden sonra santral kompartmanda (plazmada) ilaç konsantrasyonunun (logaritmik), zamana göre seyri (kesiksiz çizgi). Bu seyir kalıbı veya profili insana i.v. injekte edilen ilaçların çoğu için geçerlidir. Açıklamalar için metne bakınız.

santrasyonunu sürekli düşürdüğünden bu iki **olay ortak bir adla ilaç dispozisyonu** diye adlandırılabilir. İlacın dispozisyon kinetiği denilince bütünleşik (integre) dağılım ve eliminasyon kinetiği anlaşılır.

İntravenöz ilaç verilişinden sonra ilaç dispozisyonunun plazma ilaç düzeyine yansıması: Dağılım ve eliminasyon olaylarının ilacın plazmadaki konsantrasyonuna yansıması, en açık ve kolay bir biçimde, ilacın intravenöz yoldan verilmesinden sonra belirli zamanlarda ("zaman noktalarında", "time points") kan örneği alıp plazmadaki ilaç konsantrasyonunu ölçmek ve **konsantrasyonun zamana karşı grafiğini çizmek** suretiyle değerlendirilir.

İlacın ağızdan verilmesi veya kas içine ya da deri altına injeksiyonu gibi damar-dışı yollardan uygulanmasında ilacın uygulandığı yerde absorbe edilmesi ve buna bağlı olarak başlangıçta plazmada ilaç konsantrasyonunun yükselmesi, dağılım olayı ile zamansal olarak çakışır ve dağılımın plazma konsantrasyonuna yansımasını bozar.

İntravenöz injeksiyonla uygulamada ise absorpsiyon söz konusu olmaz ve plazmadaki ilaç konsantrasyonu, anında en yüksek düzeye erişir. Bunun ardından, önce dağılıma bağlı hızlı bir düşme ve sonra eliminasyonun belirginleşmesine bağlı daha yavaş bir düşme gösterir. Böylece konsantrasyonun zamana göre grafiği **inici nitelikte iki dönemli bir eğri şeklinde** ortaya çıkar (Şekil 4.3). Bu olay aşağıda kinetik terimler kullanılarak açıklanmıştır.

İlacın tek dozda i.v. injeksiyonla iki kompartmanlı bir sisteme verilmesi sonucu oluşan plazma konsantrasyonunun, (C_p veya C_1'in) zamana (t'ye) göre seyri, ilaç verilişinden t süre sonra alınan plazma nümunesindeki konsantrasyonu gösteren aşağıdaki denkleme uyar:

$$C_t = A.e^{-\alpha.t} + B.e^{-\beta.t} \qquad (1)$$

Bu, **iki üsselli (iki eksponensiyelli, "biexponential") bir cebirsel fonksiyon**dur. Başka bir deyişle, gözlenen olay (plazmadaki ilaç konsantrasyonunun azalması), birinci derece kinetiğine uyan iki ayrı olayın kombinasyonundan ibarettir. Bu fonksiyonun, dikey eksende **log C_t**'yi ve yatay eksende dozun verilişinden sonra geçen zamanı göstermek suretiyle grafiği çizilirse **Şekil 4.3'teki eğri** elde edilir. Bu eğri, **plazma konsantrasyonunun zamana göre seyrinin yarı-logaritmik grafiği**dir. Eğri, ilki tam lineer olmayan, ikincisi ise lineer olan iki çizginin kombinasyonu olarak kabul edilebilir. Başlangıçtaki hızlı düşüş **dağılım dönemini** (esas olarak, santral kompartmandan periferik kompartmana geçiş sonucu plazmadaki konsantrasyon azalmasını), onu izleyen daha yatık çizgi ise eliminasyon dönemini temsil eder. İki eğri arasındaki dirsek noktası iki kompartman arasında dengenin başladığı zamana denk gelir (Şekil 4.3'te yaklaşık 2 saat dolayında). Bu zamandan sonra konsantrasyon azalması esas olarak sadece eliminasyon sürecine bağlıdır. Dağılım döneminin eğimi $\alpha/2.3$'e ve eliminasyon döneminin eğimi $\beta/2.3$'e eşittir. β, 6. Konuda açıklanan ve diğer konularda da değinilen. total eliminasyon hız sabitinin (k_{el}'in) aynıdır yani $\beta = k_{el}$'dir. Dağılım dönemine **α dönemi** ve eliminasyon dönemine **β dönemi** adı da verilir.

Yukarıda gösterilen denklem (1)'deki B değeri, eliminasyon dönemi çizgisinin dikey ekseni kestiği noktadaki konsantrasyon değeri yani geriye (retrograd) ekstrapolasyonla bulunan başlangıçtaki *(yani t_o'daki) hipotetik ilaç konsantrasyonu*dur (bu değer C'_o simgesi ile gösterilir). Şöyle ki: eğer ilaç başlangıçta hemen nihai dağılım hacmi içinde dağılabilseydi, plazmadaki *sanal konsantrasyonu* C'_o veya B olacaktı (bu nedenle farmakokinetik çalışmalarda dozdan sanal dağılım hacmini hesaplamak için C'_o esas alınır, bkz. s. 37). Bu eğride t_o anında (dağılım olayının başlangıcında) olması beklenen *gerçek plazma ilaç konsantrasyonu* ise dağılım dönemine ait eğrinin geriye ekstrapolasyonu ile bulunan C_o değeridir.

Denklem (1)'de $A.e^{-\alpha.t}$ kısmı, dağılım dönemine ait eğrideki gerçek konsantrasyonlardan, eliminasyon dönemi eğrisinin ekstrapolasyonu ile elde edilen ve Şekil 4.3'te noktalı olarak gösterilen çizgi üzerindeki aynı zaman noktasına ait sanal konsantrasyonların çıkarılması (gerçek C_p–sanal C farkı) ile bulunan **"rezidüel sanal konsantrasyon–zaman eğrisi"**ni veya çizgisini (Şekil 4.3'te **kesikli çizgiyi**) temsil eder. Bu çizginin geriye ekstrapolasyonu ile bulunan, dikey ekseni kesme noktasına uyan konsantrasyon A'yı verir. Denklem (1)'de, $B.e^{-\beta.t}$ kısmı ise, adıgeçen Şekildeki eliminasyon dönemine ait eğriyi (dirsekten sonraki kesiksiz çizgiyi) temsil eder.

5. Konu
İLAÇLARIN BİYOTRANSFORMASYONU

Ümit Yaşar ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • Ön ilaç • Biyotransformasyon olayının ve enzimlerinin temel özellikleri • Biyotransformasyon yapan enzimlerin yerleştikleri yapılar • Enzimatik-olmayan biyotransformasyon • Enzimatik Olay Türleri • 1. Oksidasyon • Sitokrom P450 enzimleri • Sitokrom P450 enzimlerinin yaptığı oksidasyon olayları • Epoksid oluşumu • Mikrozomal-olmayan enzimlerin yaptığı oksidasyon olayları • 2. İndirgenme • 3. Kopma • 4 Konjügasyon • Karaciğer Mikrozomal Enzimlerinin İlaç Metabolizmasındaki Rolü • Metabolizma Kalıbının ve Hızının Türe Bağımlılığı • Mikrozomal Enzim İndüksiyonu • Mikrozomal Enzimlerin İlaçlar Tarafından İnhibisyonu • Enzim Aktivasyonu • İlaçların Hepatik Klirensi ve Klirensin Karaciğer Hastalıklarında Değişimi • İlaçların ekstraksiyon oranının biyoyararlanım bakımından önemi • Karaciğer hastalıklarının hepatik klirense etkisi • İlaç geliştirilmesi aşamasında ilaç metabolizma çalışmalarının katkısı •

İlaçlar vücutta, uygulandıkları andan itibaren çeşitli enzimlerin etkisine maruz kalırlar. İlaçların enzimlerin etkisi ile vücutta kimyasal değişikliklere uğramasına **biyotransformasyon** (ilacın metabolize edilmesi veya metabolizlenmesi) denilir. Biyotransformasyon sonucu ilaçlar genellikle daha az etkili veya etkisiz bileşikler haline getirilirler. Bu nedenle biyotransformasyon, etkinliğe yansıması bakımından bir **biyoinaktivasyon** olayıdır. Biyotransformasyona **detoksikasyon** (zehirsizlenme) adı da verilir; fakat bu terimin sözcük anlamında ifade ettiği durum her zaman meydana gelmez.

Bazen ilaçlar biyotransformasyon sonucu daha etkili ve/veya daha toksik bileşiklere dönüşürler yani **biyoaktivasyon** olur (örneğin kodein'in morfin'e ve difenoksilat'ın difenoksin'e dönüşümünde olduğu gibi). Bu olay sonucu ilaçların fazla toksik bileşiklere dönüştürülmesinin örnekleri ise metil alkol'ün formaldehid ve formik asid'e, asetaminofen'in N–asetil–p–benzokinonimin'e, kloroform'un fosgen'e ve izoniazidin asetilhidrazin'e dönüşümüdür.

Ön–ilaç: Bazen, etkisiz bir bileşik vücutta biyotransformasyon sonucu etkili hale getirilir. Bu tür bileşiklere **ön–ilaç** veya **inaktif prekürsör (öncül) ilaç** adı verilir. Ön ilaçların çeşitli örnekleri vardır. Kortizon ve prednizon adlı kortikosteroid ilaçlar cilde lokal uygulandıklarında etkisizdirler, fakat sistemik olarak verildiklerinde karaciğerde, sırasıyla hidrokortizon ve prednizolon'a dönüştükten sonra, etkinlik kazanırlar. α– ve β–karotenler A vitamininin inaktif öncülleridir (provitamin A). Vücutta aktif A vitaminine dönüştürülürler.

Bazı ilaçlar belirli fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerini düzeltmek için maksatlı olarak ön–ilaç şekline getirilirler. Bununla ilgili amaçlar ve örnekler şunlardır: (i) Gastrointestinal absorpsiyonun artırılması: Bunun bir örneği anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü birçok ilacın daha lipofilik olan ön–ilaç şeklinde yapılarak biyoyararlanımının artırılmasıdır. (ii) İlacın uygulanma yerinden absorpsiyonunun yavaşlatılması ve dozların etki süresinin uzatılması: Bazı steroid hormonlar ve flufenazin bu amaçla dekanoat, enantat, sipiyonat vb. esterleri haline getirilirler; bunların yağdaki solüsyonu i.m. injekte edildiğinde ester molekülünün büyüklüğüne göre ilaç yavaş veya çok yavaş absorbe edilir. Dolaşan kana geçtikten sonra ester karaciğerde hidroliz olarak serbest ilacı salıverir; bu nedenle tek bir dozun etkisi bir veya birkaç hafta sürer. (iii) İlacın ağızdan alınması sırasında hoşa gitmeyen niteliklerinin (acı tat gibi) maskelenmesi: Bu amaçla hazırlanan ilaçlara örnek olan sulfizoksazol asetil ve kloramfenikol palmitat ağızda acı tat bırakmayan etkisiz türevlerdir; barsakta enzimler tarafından hidroliz edilip etkin olan sulfizoksazol ve kloramfenikol'a dönüşürler ve o şekilde absorbe edilirler.

İlaçların metabolizma sonucu **etkinliklerinin nicel yönden değişmesine** ait örnekler Tablo 5.1'de ve **ilaçların toksik bileşiklere dönüşmesine** ait örnekler Tablo 5.2'de gösterilmiştir.

Biyotransformasyon olayının ve enzimlerinin temel özellikleri: Biyotransformasyon sonucu ilacın dönüştüğü bileşiklere o ilacın **metaboliti** adı verilir. İlaçların çoğu, vücutta birkaç çeşit kimyasal reaksiyona maruz kaldıkları için, genellikle **birden fazla metabolit** oluşur. Bazen ilacın metaboliti itrah edilmeden önce tekrar biyotransformasyona uğrar ve diğer bir metabolite dönüşür. Vücutta genellikle ilacın tümü biyotransformasyona uğramaz, alınanın az veya çok bir kısmı **değişmeden** itrah edilir. Az sayıda bazı ilaçlar (azot protoksid, asetazolamid, amilorid, furosemid, aminokaproik asid, kromoglikat ve pentolinium gibi) vücutta pek değişmeden itrah edilirler. Bazı ilaçların metabolizma kalıbı, **stereoizomerine göre** değişir; örneğin propranolol'un inaktif R(+) izomeri daha çok hidroksilasyonla, aktif S(–) izomeri ise primer konjügasyonla inaktive edilir. Stereoizomerlerin metabolik inaktivasyon (klirens) hızları da farklılık gösterebilir; örneğin varfarin'in terapötik etkinliğinin büyük kısmından sorumlu olan S izomeri, çok daha az aktif olan R izomerinden daha hızlı metabolize edilir.

İlaçların biyotransformasyon sonucu sadece etkinlikleri değil, **aynı zamanda farmakokinetik özellikleri de değişir.** Şöyle ki moleküllerinde daha fazla iyonize olabilen veya iyonize olmamakla beraber liposolübiliteyi azaltan gruplar oluşur ya da ilaç molekülüne bu nitelikte endojen maddeler katılır. Sonuçta ilaçlar **daha "polar"** hale gelirler, lipid/su partisyon katsayıları azalır ve suda çözünürlükleri artar. Böylece ilaçlar vücuttan daha kolay atılabilir hale sokulmuş olurlar. İlaçların genellikle böbrekten itrah edilen metabolitleri böbrek tubuluslarından geçerken, değişmemiş ilaca göre daha az reabsorbe olur ve daha kolay

TABLO 5.1.
İlaçların biyotransformasyon sonucu etkinliğinin değişmesine ait örnekler

A) Ön-ilaçlar (biyotransformasyon sonucu etkin hale geçen ilaçlar)		B) Gerek kendisi ve gerekse metaboliti etkin olan ilaçlar		C) İlaçların etkisiz ürünlere dönüşümüne ait örnekler	
Ön-İlaç	**Etkin metabolit**	**İlaç**	**Etkin metabolit[1]**	**İlaç**	**Etkin olmayan metabolit**
Amitriptilin	Nortriptilin	Aspirin	Salisilik asid (A)	İlaçların çoğu	Konjügasyon metabolitleri (örn. glüküronatları, N-asetil türevleri vb.)
Kortizon, prednizon	Hidrokortizon, prednizolon	Meperidin	Normeperidin (A)		
		İmipramin	Desmetilmipramin (F)		
Bekampisilin	Ampisilin	Klorpromazin	7-Hidroksiklopromazin (A)	Ester yapısındaki ilaçların çoğu	Hidrolitik metabolitler
Enalapril, ramipril, silazapril vb.	Enalaprilat, ramiprilat, silazaprilat vb.	Diazepam	Desmetildiazepam (E)	Fenitoin	Parahidroksifenitoin
		Kodein	Morfin (F)	Katekolaminler	VMA, HVA
Hint yağı	Risinoleik Asid	Dijitoksin	Digoksin (E)	Barbitüratlar	Yan zincirden oksidlenmiş metabolitler
Lovastatin	Mevilonik asid	Losartan	EXP3174 (F)		
Vitamin D_3	1,25-Dihidroksikolekalsiferol	Prokainamid	N-Asetilprokainamid (E)		
		Lidokain	De-etillidokain (A)		
Sefuroksim aksetil	Sefuroksim	Nitrogliserin	Nitrik oksid (F)		
Klofibrat	Klofibrik asid	Nitroprusiat	Nitrik oksid (F)		
Kloralhidrat	Trikloretanol	Propranolol	4-Hidroksipropranolol (E)		

1. (F) metabolitin etkinliğinin ana ilaçtan fazla olduğunu, (E) kabaca eşit olduğunu ve (A) daha az olduğunu gösterir.

atılırlar. Metabolitlerin kandaki **yarılanma ömrü** genellikle ana bileşiğinkinden daha kısadır. Bunun bazı istisnaları vardır (örneğin diazepamdan oluşan ve daha uzun ömürlü olan desmetildiazepam gibi). Polar metabolitlere dönüşme ayrıca ilacın sanal dağılım hacmini de azaltabilir; bu durum da ilacın eliminasyonunu hızlandırır.

Biyotransformasyon yapan **bazı enzimlerin polimorfizmleri** söz konusudur. Aynı enzimin polimorflarının etkinlikleri farklılık gösterir. Kişideki enzimin türü, miktarı veya etkinliği büyük oranda genetik olarak belirlenir (bkz. 13. Konu). Bu durum nedeniyle biyotransformasyon yapan enzimlerin etkinliği ve dolayısı ile ilaçların inaktivasyon hızı ve oranı kişiler arasında belirgin farklar gösterebilir. Pek çok enzim türü için genetik polimorfizm söz konusudur. Bununla birlikte genetik faktörler yanında **belirli ilaçlar ve çevresel faktörler de** (sigara içme, alkol, bazı besin öğeleri ve kirli hava gibi) ilaç metabolize eden enzimleri indükleyerek veya inhibe ederek enzim etkinliğinin bireyler arasında farklılık göstermesinden sorumlu olabilir.

Biyotransformasyon yapan enzimler **sadece ilaçları değil,** enzime substrat olabilecek bütün diğer kimyasal maddeleri de metabolize edebilirler. Besinle alınan doğal bileşikler dışında kalan ve çeşitli yollardan insan vücuduna giren kimyasal maddelere, ilaçlar dahil **ksenobiyotikler** adı verilir. Çağdaş yaşamda ilaçtan başka, her gün insan vücuduna çeşitli şekillerde birçok ksenobiyotik girer; bunların önemli türleri besin aditifleri, insektisid ve fungisid artıkları (tarımsal besin kontaminantları), havayı ve suları kirleten atıklar, egzoz ve sigara dumanıdır. Biyotransformasyon enzimleri, genellikle (fakat her zaman değil) ksenobiyotiklerin **zararlı etkilerini azaltmaya yönelik etkinlikleri** ile vücudu onlara karşı korurlar; karaciğerdekiler, ağızdan alınan ve mide-barsak kanalından vücuda giren çeşitli ksenobiyotiklerin zararlı etkilerine karşı bir kimyasal savunma hattı oluştururlar; aynı durum çevre havasından alınan ksenobiyotiklere karşı akciğer dokusunda ve gebe kadınlarda fötusu korumak için plasentada görülür. Bu enzimlerin büyük bir bölümü **adaptif değişiklik** göstermeye elverişlidir; şöyle ki ksenobiyotiklerin vücuda fazla girmesi sonucu **kimyasal sataşma** (challenge) artarsa enzim sentezi ve etkinliği de artar ve detoksifikasyon güçlenebilir. Biyotransformasyonda rol oynayan enzimlerin büyük bir kısmı vücutta **besin öğelerinin ve endojen maddelerin (endobiyotiklerin) metabolizmasında da** rol oynarlar. Az bir kısmı için ilaçlar ve diğer sentetik ksenobiyotikler dışında, eksojen veya endojen doğal bir substrat bulunamamıştır.

TABLO 5.2
İlaçların biyotransformasyon sonucu toksik metabolitlere dönüşmesi

İlaç	Toksik metabolit	Toksik etki
Asetaminofen	N-Asetil-p-benzokinonimin (NAPQ)	Hepatotoksisite
Dapson	N-Hidroksidapson	Methemoglobinemi
Glutetimid	4-Hidroksiglutetimid	Koma (aşırı dozda)
Izoniazid	Monoasetilhidrazin	Hepatit
Kloroform	Fosgen	Hepatotoksisite, nefrotoksisite
Lidokain	Glisilheksilidid	Mental depresyon, başağrısı
Metoksifluran	Fluorür	Nefrotoksisite
Metilalkol	Formaldehid + formik asid	Körlük ve asidoz

Biyotransformasyon yapan enzimlerin yerleştikleri yapılar: Biyotransformasyon yapan enzimlerin bazıları az veya çok, bütün hücrelerde bulunurlar. Diğer bazıları selektif olarak, belirli organlarda yerleşmişlerdir.

İlaçları metabolize eden enzimlerin bulunduğu organların başında, içerdiği enzimlerin çeşitlerinin çokluğu ve etkinliğinin fazlalığı nedeniyle **karaciğer** gelir. Akciğerler, böbrekler, mide–barsak mukozası, kan, diğer yapılar ve barsak florasındaki bakteriler de içerdikleri çeşitli enzimlerle biyotransformasyona katkıda bulunurlar.

Enzimatik–olmayan biyotransformasyon: Çok az sayıda ilaç kural–dışı olarak, vücutta enzimlerin yardımı olmadan önemli ölçüde kimyasal değişmeye uğrarlar. Bu ilaçların biyotransformasyon sonucu toksik metabolitlere dönüşmesi esas olarak **pH'ye bağımlıdır.** Bu tür ilaç örnekleri midenin asid ortamında kısmen parçalanan penisilin G ve kan pH'sinde önemli ölçüde parçalanan bir nöromüsküler bloke edici ilaç olan atrokurium'dur. Son ilaç, kuru toz halinde veya soğukta pH'si 3.5 olan solüsyonda yıllarca hemen hemen hiç parçalanmadan kaldığı halde, i.v. injeksiyondan sonra Hoffman reaksiyonu ile ve kısmen de esterazlar tarafından çabuk parçalanır ($t_{1/2}$ yaklaşık 20 dakika); parçalanma hızı alkaloz gelişirse daha da hızlanır.

Enzimatik Olay Türleri

İlaçların ve diğer ksenobiyotiklerin vücutta maruz kaldıkları enzimatik olaylar, kimyasal değişmenin türüne göre 4 ana grupta toplanırlar (Tablo 3): 1) Oksidasyon, 2) İndirgenme, 3) Kopma, 4) Konjügasyon.

Bunlardan ilk üçüne **birinci faz reaksiyonları** denilir. İlk ikisinde, moleküldeki bir kimyasal grubun genellikle daha polar bir gruba dönüşmesi söz konusudur. Üçüncüsünde, esterleşme veya eterleşme sonucu maskelenmiş bir polar grup, vücutta kopma sonucu serbest hale gelir. Konjügasyon ise esas itibariyle bir sentez reaksiyonudur, buna **ikinci faz reaksiyonu** adı da verilir. İkinci faz reaksiyonu, genellikle birinci faz reaksiyonu sonucu molekülün değişen kısmı üzerinde sekonder bir reaksiyon şeklinde, bazen de doğrudan (primer) olur. Bazı ilaçlar sadece birinci faz reaksiyonlarına primer olarak maruz kalıp itrah edilirler (Şekil 5.1); ancak, ilaçların çoğu peşpeşe birinci ve ikinci faz reaksiyonlarına maruz kalır. İkinci faz reaksiyonu, birincisi sonucu oluşan polar metaboliti daha da polar yapar.

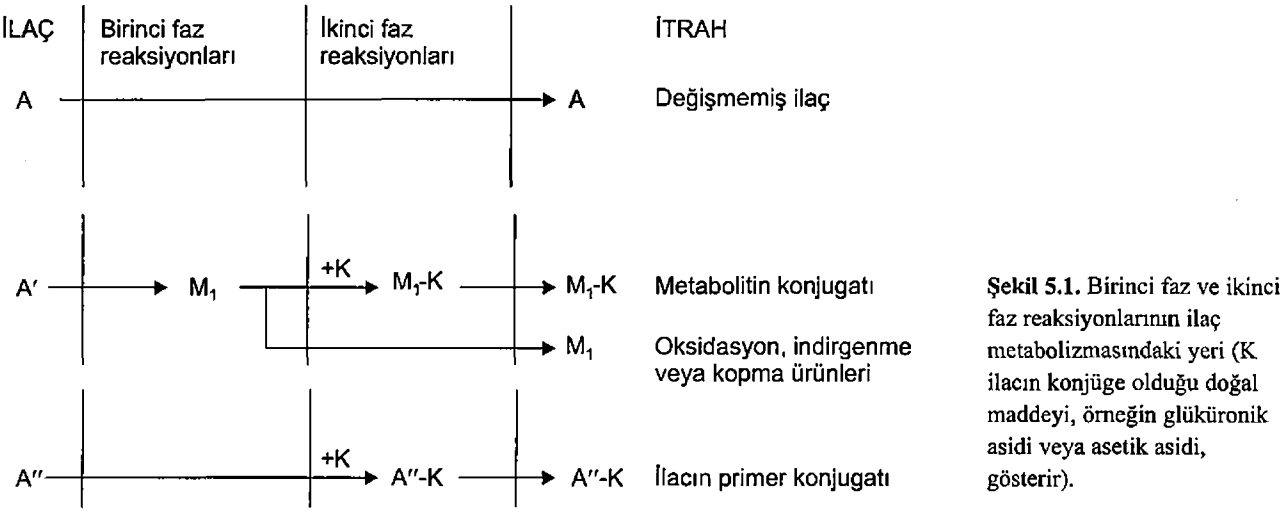
1. Oksidasyon

Oksidasyon olaylarının büyük bir kısmı, karaciğer parenkim hücresinin (hepatositlerin) mikrozomal sitokrom P450 enzimleri tarafından yapılır. Bu hücrelerde veya vücudun diğer organlarında bulunan mikrozomal–olmayan bazı enzimlerin yaptığı az sayıda oksidasyon olayları da vardır.

Sitokrom P450 enzimleri (CYP'ler): Karaciğerin oksidasyon yapan mikrozomal enzimleri, tamamiyle idantifiye edilmemiş bir grup enzimden oluşur. Bunlar sitokrom P450 enzimleri diye adlandırılırlar; **karma fonksiyonlu oksidazlar veya monooksijenazlar** adını da alırlar. Sözkonusu oksidaz sisteminin, P450 sitokrom enzimleri yanında onunla eşgüdümlü bir şekilde çalışan diğer bir temel öğesi **NADPH–sitokrom P450 redüktaz** sistemidir. Endoplazmik retikulum membranının iki tabakalı lipid fazında, bu iki öğeden ilkinin yaklaşık 10 molekülüne karşı ikincinin 1 molekülü bulunur.

Sitokrom P450 enzimleri, ilaçlardan ve diğer ksenobiyotiklerden başka, steroidler, yağ asidleri, safra asidleri, prostaglandinler ve biyojenik aminler gibi endojen maddelerin ve bunlardan bazılarının prekürsörlerinin oksidatif metabolizmasında ve/veya biyosentezinde de rol oynarlar.

Sitokrom P450 enzimleri 300'den fazla amino asid rezidüsü ve hem grubu içeren peptidler (hemoproteinler)'dir. Enzimin aktif noktası demir iyonudur. Bu nokta oksidlenmiş (Fe^{3+}) durumda iken substratı bağlar, böylece enzim substrat ile kompleks yapar. Bundan sonra NADPH–sitokrom P450 redüktaz enziminin aracılığı ile NADPH'den çıkan bir elektron, enzim–substrat kompleksine transfer edilir. Böylece kompleks indirgenir (Fe^{3+}, Fe^{2+} haline geçer). İndirgenmiş enzim–substrat kompleksi moleküler oksijenle birleşir ve bunun ardından ikinci bir elektronun transferi ile kompleks daha da indirgenir (Şekil 5.2). İkinci elektron sitokrom b5 üzerinden NADH aracılığıyla verilir ve bu olayı **NADH–sitokrom b5 redüktaz enzimi** katalize eder.

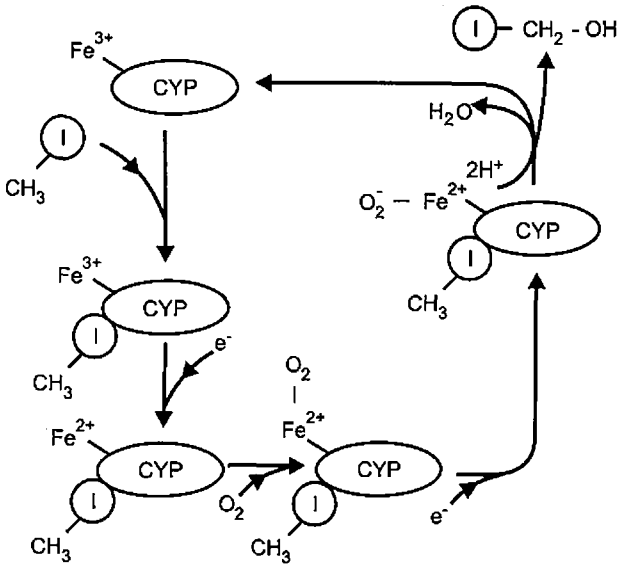


Şekil 5.1. Birinci faz ve ikinci faz reaksiyonlarının ilaç metabolizmasındaki yeri (K ilacın konjüge olduğu doğal maddeyi, örneğin glüküronik asidi veya asetik asidi, gösterir).

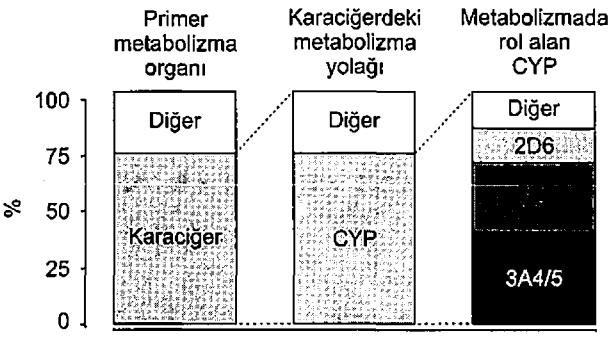
Sonuçta "enzim–substrat–oksijen" kompleksi; su, oksidlenmiş substrat ve oksidlenmiş durumdaki serbest sitokrom P450 enzimine ayrışır.

Sitokrom P450 enzimleri, çok sayıda enzimden ve onların izozimlerinden oluşan geniş bir **enzim süperfamilyası** teşkil ederler. Üyelerinin çoğu için onların sentezini kontrol eden bireysel genlerin yapısı, kromozomal ve subkromozomal yerleşimleri belirlenmiştir. Molekülleri arasında en az %40 homoloji vardır. Belirli bir enzim proteini kural olarak belirli bir gen tarafından kodlanır. Bu nedenle enzim superfamilyası yanında **sitokrom P450 genleri superfamilyasından** da söz edilir. Pekçok genin komplemanter geni (cDNA'sı) yapılmıştır. Genler veya cDNA'lar bakteri, maya veya memeli hücrelerine klonlanarak, deneysel ilaç metabolizması incelemeleri için **rekombinant P450 sitokrom enzim türleri** üretilmektedir. Halen ökaryot veya prokaryot canlı türlerinde yaklaşık 1000 kadar P450 geninin varlığı gösterilmiştir. Bu genler, kodladıkları enzim proteinlerinin peptid ardışımındaki benzerlik esas alarak familyalara bölünmüşlerdir. Bu familyalardan 120'si hayvanlarda bulunur ve bunlar yaklaşık 500 alt–familya veya gen kümeleri ("gene cluster") içerirler.

Sitokrom P450 enzimleri, iletişimin standardizasyonu için özel bir nomenklatura göre adlandırılırlar (örneğin CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP17, CYP19 vb. gibi). Bu adlandırmada CYP, sitokrom P450'yi ifade eder; ondan sonra gelen sayı familya numarasını gösterir ve bunu izleyen harf alt–familyayı belirler. Daha sonraki sayı bu alt–familya içindeki enzimlerin numarasını yani bireysel enzimleri gösterir. Bazı familyalarda ise tek bir üye bulunduğu için familya numarasından sonra başka bir açıklayıcı işaret bulunmaz (CYP17 ve CYP19'da olduğu gibi). Sitokrom P450 enzimlerini **kodlayan genler** de aynı işaretlerle gösterilirler; ancak yazılı metinde genden söz



Şekil 5.2. Sitokrom P450 enzimlerinin (CYP) yaptığı hidroksillenme olaylarının basamakları (İ–CH_3: ilaç molekülü. e: elektron.)



Şekil 5.3. ABD'de en çok reçete edilen 200 ilacın metabolizma profili (Zanger ve ark., 2008'den yararlanılmıştır)

ediliyorsa CYP simgesi italik olarak yazılır *(CYP1A2, CYP2C19* gibi).

Sitokrom P450 enzimlerinin halen varolan ilaçların metabolizmasına katkıları bakımından **en önemlileri 5 enzimdir**. Bunlardan CYP3A4 ilaçların yaklaşık %45-55'inin, CYP2D6 %15-20'sinin ve CYP2C grubu (CYP2C8, 9, 18 ve 19) %25-30'unun, CYP1A2 ve CYP2E1 toplam %5'e yakın bir bölümünün oksidasyonuna katkıda bulunur (Şekil 5.3). Ayrıca, sitokrom P450'ler karaciğerde değişik miktarlarda bulunurlar; bu durum farklı enzimlerle yıkılan ilaçların metabolizma hızının farklı olmasına yol açan faktörlerden birini oluşturur. Karaciğerde ilaç metabolizmasına katkısı az olan ve miktarı bireyler arasında fazla değişkenlik gösteren CYP3A5 gibi minör enzimler de vardır; bunun substrat özgüllüğü CYP3A4'ünkine benzer. Vurgulanması gereken diğer bir nokta, belirli bir CYP enziminin karaciğerdeki miktarının, kişinin **diyetine, maruz kaldığı çevresel etkenlere, cinsiyetine ve beslenme durumuna göre** bireyler arasında, bazen fazla derecede olmak üzere, **değişmesidir**. Örneğin ilaç metabolizmasında en kapsamlı role sahip olan CYP3A4 enziminin karaciğerdeki **miktarı** bireyler arasında 20 kattan fazla değişkenlik ve bu enzimin eritromisin nefes testi ile ölçülen **etkinliği** ise 10 kat kadar değişkenlik gösterir. CYP3A4 barsak epitel hücrelerinde de bulunur; burada bireyler arasındaki miktar değişkenliğinin boyutu benzer şekildedir. Ayrıca bireyler arasında enzim miktarı ve etkinliği bakımından **genetik polimorfizme bağlı değişkenlik** de vardır (bkz. 13. Konu).

Sitokrom P450 enzimleri, sadece karaciğerde değil, diğer birçok organ ve dokuda da bulunurlar. Bu enzimler hücrelerin pürüzsüz endoplazmik retikulumu üzerinde yerleşmiştir. Karaciğer dokusu homojenize edilirken retikulum membranı parçalanarak mikrozomlar denilen, mikroskopik küreciklere dönüşür. Karaciğerde, sözkonusu enzimler özellikle sentrilobüler bölgedeki karaciğer hücrelerinde yoğun olarak bulunurlar.

Karbon monoksid, sitokrom P450 enzimlerinin indirgenmiş şekline kovalent şekilde bağlanır ve oksidasyonu inhibe eder. Bu şekilde oluşan kompleksin absorpsiyon spektrumunda 450 nm'de bir doruk (peak) görülür; enzim adındaki P450 simgesinin kaynağı bu olaydır.

Alifatik yan zincirin hidroksillenmesi:

$$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-CH_3$$

N-alkilsizlenme (N-metilsizlenme/N-demetilasyon):

$$R-NH-CH_3 \xrightarrow{1/2\ O_2} [R-NH-CH_2-OH] \rightarrow R-NH_2 + NCHO$$

Kükürtsüzlenme:

$$R-SH \xrightarrow{1/2\ O_2} R-OH$$

N-oksidlenme:

$$R_2-NH-R_2 \xrightarrow{1/2\ O_2} R_1-\underset{\underset{OH}{|}}{N}-R_2$$

Şekil 5.4. Sitokrom P450 enzimlerinin yaptığı oksidlenme reaksiyonlarına ilişkin örnekler

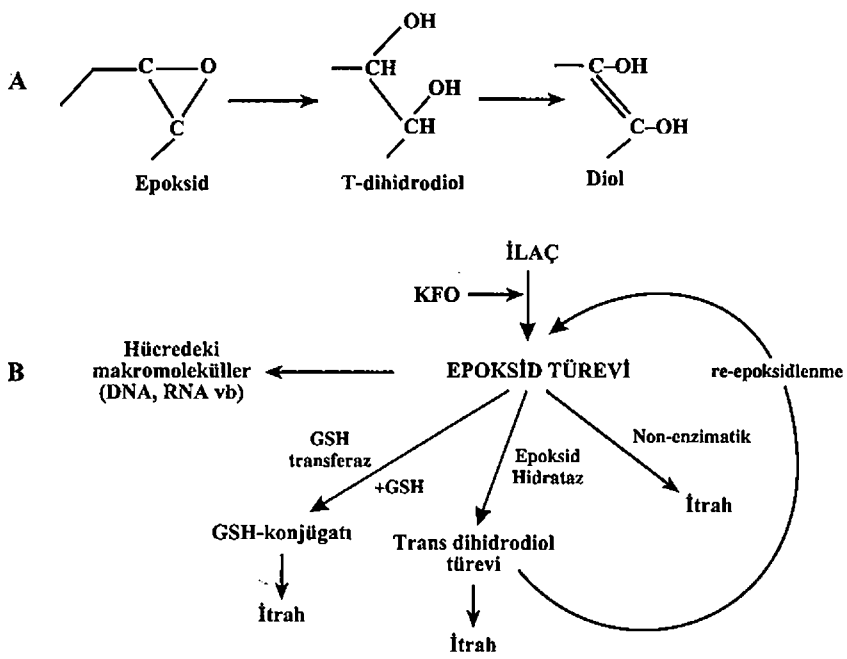
CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 izoenzimlerin substratı olan ilaçlar ve bazı ksenobiyotikler aşağıda Tablo 5.4'te gösterilmiştir.

Sitokrom P450 enzimlerinin yaptığı oksidlenme olayları: Bu gruptaki enzimlerin yaptığı oksidlenme türleri aromatik halkanın hidroksillenmesi, alifatik yan zincir oksidlenmesi, N-dealkilasyon, S-dealkilasyon, desülfürasyon (kükürtsüzlenme), α-metilli aminlerin oksidatif deaminasyonu, S-oksidasyon (sülfoksid oluşumu), N-oksidasyon ve N-hidroksilasyon olaylarıdır. Bu olaylar ve P450 sitokrom oksidaz dışı enzimlerin katalize ettiği olaylar, ilaç örnekleri ile birlikte Tablo 5.3'te ve bazı kimyasal reaksiyon örnekleri Şekil 5.4'te gösterilmiştir.

CYP'lerin olay türüne özgül olmayışı: CYP enzimleri, yukarıda belirtilen oksidlenmeyle ilgili kimyasal olay türleri için özgül değildir. Belirli bir enzim farklı birçok olay türünü katalize eder. Örneğin CYP3A4, alifatik oksidlenme, aromatik hidroksillenme, N–alkilsizlenme, O–metilsizlenme, S–metilsizlenme, oksidatif aminsizlenme, N–oksidlenme, N–hidroksillenme, sulfoksid oluşumu ve diğer oksidlenme olaylarını katalize eder.

Epoksid oluşumu: Epoksidler bir oksijen atomunun yanyana iki karbon atomu ile köprü yapması suretiyle oluşan ve genellikle stabil olmayan bileşiklerdir. Monohalojenli benzen türevleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aflatoksinler ve olefinik bileşiklerin (viniklorür gibi) karaciğer veya diğer bazı organlarda hidroksil türevlerine oksidlenmeleri sırasında ilk basamakta ara ürün olarak **epoksid türevleri** (diğer adıyla **aren oksidler**) oluşur. Bu dönüşümü sitokrom enzimleri yapar. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, CYP1A1 ve CYP1A2 aracılığı ile epoksidlenirler. Epoksidlerin en önemli fizikokimyasal özellikleri, lipofilik ve özellikle son derece elektrofilik (elektron çeken) olmalarıdır. Biyolojik yönden en önemli özellikleri ise **reaktif ara metabolitler** olmalarıdır; bu nedenle dokularda nükleofilik (elektron veren) endojen bileşiklerle (glutation gibi) konjüge edilerek inaktif duruma gelirler. Epoksidlerin glutation ile birleşmesi **GSH (indirgenmiş glutation) transferaz** (diğer adıyla **glutation S–transferaz**) enzimi tarafından katalize edilir; GSH–epoksid konjügatı böbrekten atılır. Ayrıca, serbest durumdaki epoksidler makromoleküllerin (DNA, RNA, enzimler ve diğer protein molekülleri gibi) nükleofilik gruplarına kovalent bağla bağlanarak onları arillerler veya alkillerler; böylece yapılarını bozarlar (Şekil 5.5).

Yukarıda belirtilen reaksiyonlara girmeyip artakalan epoksidler ise, (i) ya moleküllerinin enzimatik olmayan bir mekanizma ile yeniden düzenlenmesi sonucu, ya da (ii) karaciğerde mikrozomal bir enzim olan, fakat vücudun diğer yerlerinde de bulunan **epoksid hidrataz** (diğer adıy-



Şekil 5.5. İlaçların epoksid türevlerinin oluşumu ve epoksid türevlerinin yazgısı: A) Epoksidlenme ve onu izleyen olaylar. B) Epoksid türevinin maruz kaldığı olaylar ve re–epoksidlenme. KFO: karma fonksiyonlu oksidazlar (CYP'ler yani sitokrom P450'ler).

Tablo 5.3. İlaçların ve diğer ksenobiyotiklerin vücutta maruz kaldıkları birinci faz enzimatik olayları (oksidlenme, indirgenme ve kopma) ve ilaç örnekleri.

Enzimatik olay sınıflaması	Enzimatik olay türü	Sorumlu olan enzim	Açıklama
I. Oksidlenme	1. Aromatik halkanın hidroksillenmesi	Sitokrom P450 enzimleri CYP1A1 (aril hidrokarbon hidroksilaz, AHH), CYP1A2	Benzen türevleri ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar konstitütif nitelikte olmayan bu enzimi indüklerler ve onun tarafından önce epoksid (aren oksid) türevlerine dönüştürülürler; onlardan da fenol veya trans–dihidrodiol türevleri oluşur.
	2. Alifatik hidroksilasyon (yan zincir oksidlenmesi)	Sitokrom P450 enzimleri	Alifatik yan zincirlerin uç karbonları üzerinde genellikle hidroksil ve bazen de keto grubu oluşması ya da bunların karboksil grubuna dönüşmesidir. Barbitüratlar bu tür oksidlenme ile inaktive olurlar. Ara ürün olarak epoksid türevleri oluşabilir.
	3. Diğer hidroksilasyonlar	Sitokrom P450 enzimleri	Alisiklik (sikloheksan) ve heterosiklik (piridin, kumarin ve kinolin gibi) bileşikler de mikrozomal oksidazlar tarafından hidroksillenebilirler.
	4. N-dealkilasyon 5. O-dealkilasyon 6. S-dealkilasyon	Sitokrom P450 enzimleri	Çeşitli ilaçların moleküllerindeki azot, oksijen ve kükürt atomlarına bağlı alkil grupları oksidlenirler. Kodein, O–demetilasyona uğrayıp morfin'e dönüşür. Morfin ve meperidin gibi bazı narkotik analjezikler vücutta N–demetilasyona uğrarlar. Kafein N–demetilasyonla kısmen teofilin ve teobromin'e dönüşür.
	7. Desülfürasyon (kükürtsüzlenme)	Sitokrom P450 enzimleri	Tiyo grubunun veya sülfidril grubunun sırasıyla keto veya hidroksil grubuna dönüştürülmesi şeklinde olur (tiopental'in pentobarbital'a ve paration'un paraokson'a dönüştürmesi gibi)
	8. α–Metilli aminlerin oksidatif deaminasyonu	Sitokrom P450 enzimleri	Bu olayla primer aminler, kendilerine uyan keto türevlerine dönüşürler ve amino grubu amonyak şeklinde molekülden kopar.
	9. S–oksidasyon (sülfoksid oluşumu)	Sitokrom P450 enzimleri	Tiyoeter grubu içeren bileşiklerde (klorpromazin ve diğer fenotiazin türevleri gibi) kükürt atomu oksidlenerek sülfoksid grubuna ya da sülfon türevine dönüşebilir.
	10. N–oksidasyon 11. N–hidroksilasyon	Sitokrom P450 enzimleri	Bazı sekonder aminler ve aromatik aminler (örneğin anilin) hidroksilamin türevlerine dönüşür; bu olay sonucu anilinden fenilhidroksilamin ve nitrozobenzen meydana gelir.
	12. Sitokrom P450 sınıfı dışında kalan oksidazların yaptığı oksidlenme olayları	Alkol dehidrojenaz, aldehid dehidrojenaz, monoamin oksidaz, diamin oksidaz veya histaminaz, ksantin oksidaz, tirozin hidroksilaz, peroksidazlar	Sitoplazmik enzimlerdir.
	13. Halojensizlenme	Dehalojenasyon yapan enzimler	Halojenli organik maddelerden Cl, Br veya F atomu kopartılır.
II. İndirgenme	1. Aldehidlerin alkollere dönüşümü		Bunun bir örneği hipnosedatif bir ilaç olan kloral hidratın vücutta etkin şekli olan trikloretanol'a dönüşümüdür:
	2. Azo (N=N) grubunun aminlere dönüşümü		Ön–ilaç olan prontosil'in sulfanilamid'e dönüşümü bu olaya bir örnektir. (bkz. 24. Konu).
	3. Nitro grubunun amin veya hidroksilamin grubuna dönüşümü		Genel olarak nitrobenzen ve türevleri (kloramfenikol gibi) bu tip değişmeye uğrarlar.
III. Kopma	1. Hidroliz	Asetilkolinesteraz (özgül kolinesteraz), psödokolinesteraz (yalancı veya özgül–olmayan kolinesteraz), amidazlar	Asetilkolin ve diğer bazı kolin esterleri kolinesteraz enzimleri tarafından hidroliz edilirler. Gerçek kolinesteraz sinir sistemindeki sinapslarda ve kanda alyuvarlarda bulunur. Yalancı kolinesteraz plazma, cilt ve barsaklarda bulunur. Esterlerin başlıca türleri olan alkol tipi esterler, esterazlar tarafından ve amid tipi esterler amidazlar tarafından hidroliz edilirler.
	2. Dekarboksillenme		Karboksil grubu içeren ilaçlar (örneğin, alfa–metildopa) veya endobiyotikler (örn. histidin, L–dopa ve 5–hidroksitriptofan gibi amino asidler) çeşitli dekarboksilaz enzimlerinin etkisi ile karboksil gruplarını kaybederler ve aminlere dönüşürler. Sayılan amino asidlerin dekarboksillenmesi sonucu sırasıyla vücutta histamin, dopamin ve serotonin oluşur.
	3. Glikozidlerin hidrolizi	β–glikozidaz (β–glüküronidaz)	Dijital glikozidlerinin ve antrakinon türevi bitkisel kaynaklı bazı pürgatiflerin biyotransformasyonu örnektir.
	4. N-dealkilasyon, 5.O-dealkilasyon 6. S-dealkilasyon		N–dealkilasyon sonucu ilaçların nor (radikalsiz nitrojen) türevleri oluşur. Yukarıda I.4, I.5 ve I.6 sayılı oksidlenme olayları ile başlatılır.

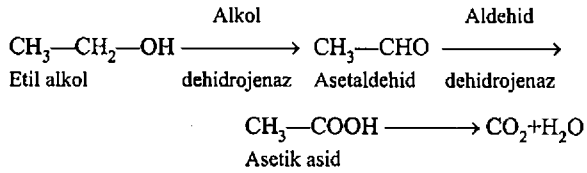
la **epoksid hidrolaz**) enziminin aracılığı ile **trans–dihidrodiol** türevlerine, çoğu kez çok hızlı bir şekilde, dönüştürülürler. Bu arada tek hidroksilli türevler meydana gelebilir. Seyrek olarak "epoksid redüktaz" enzimi tarafından epoksid, ana bileşiğe indirgenebilir.

Epoksidler genellikle çok kısa ömürlü ara metabolitler olmalarına karşın, yukarıda belirtilen reaktiflikleri nedeniyle bazı ilaç ve zehirli maddelerin karsinojenik, mutajenik, teratojenik, hepatotoksik ve diğer bazı toksik etkilerinden sorumludurlar.

Epoksidlerin trans–dihidrodiol türevleri, genellikle glüküronik asid veya sülfat ile konjüge edilerek itrah edilirler. Bazen trans–dihidrodiol türevi, sitokrom P450 enzimleri tarafından molekülün başka bir yerinde tekrar epoksidlenebilir (Şekil 5.5B, re–epoksidlenme). Bu çift epoksidlenme olayı, tütün dumanı ve otomobil egzos gazları içindeki karsinojenik maddelerden biri olan benzo (a) piren bileşiğinin vücuttaki metabolizması sırasında aşağıdaki şekilde oluşur:

Benzo(a)piren → benzopiren–7,8–epoksid → benzopiren–7,8–dihidrodiol → benzopiren–7,8–diol–9,10 –epoksid (karsinojenik madde).

Mikrozomal–olmayan enzimlerin yaptığı oksidasyon olayları: Bu tür enzimlerin bir örneği alkol ve aldehid dehidrojenazlar'dır. Etil alkolün oksidasyonu karaciğerde büyük ölçüde bir mikrozomal oksidaz (CYP2E1) tarafından ve daha düşük ölçüde mikrozomal–olmayan dehidrojenaz enzimleri tarafından aşağıda gösterilen şekilde yapılır.



Bu reaksiyonun ilk basamağını CYP2E1 ile birlikte katalize eden, **mikrozomal–olmayan alkol dehidrojenaz** sitoplazmik bir enzimdir. Yukarıda gösterilen reaksiyon zincirindeki aldehid dehidrojenaz, **disulfiram** tarafından bloke edilir ve sonuçta vücutta toksik bir madde olan asetaldehid birikir. Disulfiram ile birlikte alkol alındığında asetaldehid sendromu denilen nahoş belirtiler oluşur. Bu nedenle adı geçen ilaç alkolizmin tedavisinde kişiyi alkolden caydırmak için kullanılır. Normalde alkol alındığında vücutta asetaldehid birikmez, süratle asetik aside dönüştürülür. Aynı enzimler, metil alkolü sırasıyla formaldehid ve formik aside dönüştürür; bunlar toksik bileşiklerdir. **Fomepizol** bu dönüşümü bloke eder ve akut metil alkol zehirlenmesinde antidot olarak kullanılır.

İlaç metabolizmasında önemi bulunan ve mikrozomal–olmayan diğer enzimler **monoamin oksidaz (MAO), diamin oksidaz veya histaminaz (DAO), ksantin oksidaz, tirozin hidroksilaz,** diğer bazı **hidroksilaz** enzimleri ve çeşitli **hem peroksidaz**lardır. Mikrozomal–olmayan oksidazların diğer bir şekli halojenli bileşiklerin (halotan, metoksifluran, karbon tetraklorür gibi) karbon–halojen bağını kırarak halojensizleme (dehalojenasyon) yapan enzimlerdir.

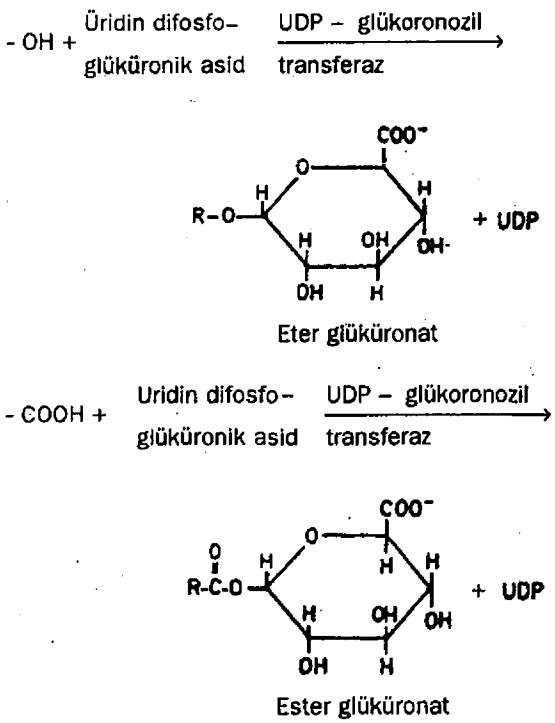
Monoamin oksidaz enzimi en fazla karaciğer hücreleri, barsak mukozası, akciğerler, trombositler ve adrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sinir uçlarında bulunan mitokondriyel bir enzimdir. Bu enzimin MAO A ve MAO

TABLO 5.4.

Metabolize ettikleri ilaç veya ksenobiyotik sayısının fazlalığı nedeniyle önemli olan belirli sitokrom P450 enzimlerinin substratları[1]

Enzim	Substratlar
CYP1A2	Antidepresanlar (imipramin, klomipramin), klozapin, ksantinler (kafein, teofilin), olanzapin, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, parasetamol, propranolol, (R)varfarin
CYP2C9	Fenitoin, fluvastatin, lozartan, irbesartan, oral antidiabetikler (glipizid, glibenklamid, tolbutamid), non-steroidal antiinflamatuvar analjezikler (diklofenak, flurbiprofen, ibuprofen, indometasin, naproksen, piroksikam), (S)varfarin
CYP2C19	Antidepresanlar (amitriptilin, imipramin, klomipramin), diazepam, proton pompası inhibitörleri (lansoprazol, omeprazol), propranolol, (S)mefenitoin
CYP2D6	Trisiklik antiaritmikler (meksiletin, propafenon), çeşitli antidepresanlar (amitriptilin, fluoksetin, fluvoksamin, imipramin, klomipramin, maprotilin, trazodon, venlafaksin), beta-blokörler (metoprolol, propranolol, timolol), nöroleptikler (haloperidol, tioridazin), opioid analjezikler (dekstrometorfan, kodein, tramadol), nikotin, debrizokin
CYP3A4	Antiandrojenler (finasterid, flutamid), antiaritmikler (amiodaron, dizopiramid, kinidin, lidokain), antihistaminikler (astemizol, loratadin, terfenadin), antineoplastikler (siklofosfamid, doksorubisin, etopozid, ifosfamid, paklitaksel, vinblastin, vinkristin), azol antifungaller (itrakonazol, ketokonazol, mikonazol), benzodiazepinler (alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam), eritromisinler (eritromisin, klaritromisin), ergot bileşikleri (bromokriptin, ergotamin), dapson, etinil estradiol, glitazonlar, glukokortikoidler (deksametazon, metilprednizolon, prednizolon, prednizon), hipolipidemik ilaçlar (atorvastatin, lovastatin, simvastatin), kalsiyum kanal blokörleri (amlodipin, nimodipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin, nizoldipin, verapamil), karbamazepin, kinin, kinidin, losartan, nefazodon, opioid analjezikler (alfentanil, fentanil), busipron, indinavir ve diğer HİV proteaz inhibitörleri, siklosporin, sisaprid, buspiron, tamoksifen, testosteron, varfarin, zolpidem

1. Hansten ve Horn, 1997 ve Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, ve Anthony J. Trevor, 2009'den yararlanarak hazırlanmıştır.



Şekil 5.6. Alkol ve karboksil grubu içeren maddelerden sırasıyla eter ve ester glüküronatların oluşması

B tipleri (izozimleri) vardır. Bunlar birbirinden, özgül olarak etkiledikleri substratlar bakımından ve belirli inhibitör ilaçlarla etkilenme dereceleri bakımından ayırt edilirler (bkz. 63. Konu).

2. İndirgenme

Oksidlenmeye oranla ilaç metabolizmasında daha az meydana gelen bir olaydır. NADPH ile birlikte FAD (flavin adenin dinükleotid) veya diğer flavinlerin yardımıyla olur. İlaç metabolizması bakımından en önemli olan türleri aşağıda gösterilmiştir. Bunlardan başka ketonların primer ve sekonder alkollere dönüşümü, disülfür (–S–S–) gruplarının sülfidril (–SH) gruplarına dönüşümü, aldehidlerin alkollere dönüşümü ve çift bağların doyurulması da indirgenmeye örnektir.

3. Kopma

Bu tür biyotransformasyon ya ilaç molekülünden bir grubun koparılması ya da ilaç molekülünün (esterler ve eterler gibi) kendini oluşturan daha ufak iki moleküle ayrılması, özel bir deyimle yarılması (cleavage) suretiyle olur. Bunun çeşitli şekilleri hidroliz, dekarboksillenme, glikozidlerin hidrolizi, O-dealkillenme, N-dealkillenme ve S-dealkillenme vardır. Son üç reaksiyona oksidlenme de katkıda bulunur.

4. Konjügasyon

Konjügasyon, ilaç veya onun bir metabolitinin molekülüne bir radikalin ya da başka endojen bir madde molekülünün kovalent bağlarla bağlanması ile oluşur. Konjügasyon başlıca 8 şekilde olur; bunlardan ilki hariç diğerleri mikrozomal-olmayan enzimler tarafından yapılır:

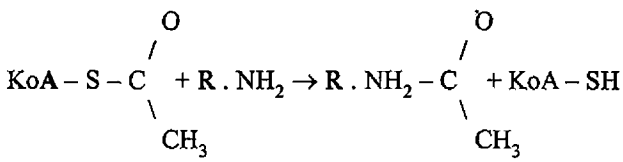
a) Glüküronik asidle birleşme: Fenoller, hidroksilli steroidler, alkoller ve karboksilli asidler glüküronik asid ile konjüge edilerek inaktive edilirler. Glüküronat donörü uridin difosfat'ın (UDP'nin) glüküronik asid esteri olan üridin difosfoglüküronik asid (UDPGA)'dır. Reaksiyon, **UDP–glüküronozil transferaz** enzimi tarafından katalize edilir. Bu enzim karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumunda bulunur; bu nedenle mikrozomal bir enzimdir. Kloramfenikol, salisilik asid ve morfin gibi ilaçlar, steroid hormonlar ve bilirubin gibi vücutta doğal olarak oluşan maddeler glüküronik asid ile konjüge edilirler. Glüküronik asid fazla hidrofilik bir maddedir ve bağlandığı madde molekülünün lipofilikliğini ileri derecede azaltarak vücuttan atılmasını kolaylaştırır.

İlaçlar, glüküronik asid ile **ester** ya da **eter** türünde olmak üzere iki biçimde birleşirler (Şekil 5.6). Karboksilli asidler, ester–glüküronatlar yaparlar. Hidroksil grupları aracılığı ile birleşen fenoller ve alifatik alkoller ise eter–glüküronatlar oluştururlar. Eter–glüküronatlar, enzimatik ve non–enzimatik hidrolize karşı ester–glüküronatlardan daha dayanıklıdırlar. Glüküronatlar daima β konfigürasyonu gösterirler. Glüküronik asid ile birleşmek suretiyle oluşan konjügatlar kısmen böbreklerden itrah edilirler; kısmen de karaciğer hücreleri tarafından safra içine itrah edilirler. Safra içinde barsağa gelen konjügatlar barsak lumeninde β–glüküronidaz (β–glikozidaz) enzimi tarafından hidroliz edilir ve serbest hale geçen ilaç absorbe edilip portal dolaşım içinde karaciğer hücrelerine tekrar erişebilir. Böylece enterohepatik siklus oluşur.

b) N–metillenme: N–metil transferaz enzimleri tarafından yapılır. Bu enzimler metil donörü olan **aktiflenmiş metionin**den aldığı metil grubunu ilacın azot atomuna bağlar. Noradrenalin'in kromafin hücrelerde metillenmesi sonucu adrenalin oluşur; bunu katalize eden enzim feniletanolamin N–metil transferaz enzimidir. Histamin, N–metillenme sonucu inaktive edilir.

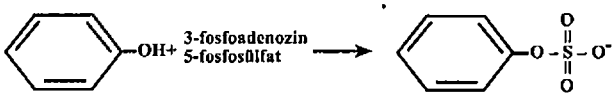
c) O–metillenme: O–metil transferaz enzimleri tarafından yapılır. Metil donörü, bu olayda da aktiflenmiş metionindir. Fenolik hidroksil içeren aromatik veya polisiklik maddeler O–metilasyona uğrarlar. Bunun örneği katekolaminlerdir. Adrenalin ve noradrenalin katekol O–metil transferaz enzimi tarafından metillenerek inaktive edilirler.

d) N–asetillenme: N–asetil transferaz (NAT) enzimleri tarafından katalize edilir. Asetil grubu **asetil koenzim A(KoA)**'dan sağlanır. Çeşitli aril ve alkil aminler vücutta asetillenebilirler. Histamin, izoniazid, sulfonamidler ve hidralazin gibi arilaminler, **arilamin asetil transferaz (NAT–2)** tarafından N–asetilli türevlere dönüştürülürler.



e) Sülfat ile konjügasyon (sülfatlanma/sülfasyon): Genellikle, fenolik hidroksil grubu içeren ilaçlar (örneğin hidroksillenmiş steroidler) sülfat ile konjüge olabilirler. Aktif sülfat, 3–fosfoadenozin 5–fosfosülfat, (PAPS)'tan sağlanır ve konjügasyonu **sülfotransferaz** enzimi katalize eder. Fenolik bileşiklerden başka alifatik alkoller ve aromatik aminler de sülfatlanabilirler. Sülfatlanma da, glükü-

ronatlanmada olduğu gibi, ilaç molekülünün lipofilikliğini azaltır ve vücuttan atılmasını kolaylaştırır.



f) Glutation ile konjügasyon: Aromatik hidrokarbonlardan ve diğer bazı bileşiklerden oluşan epoksidler, yukarıda belirtildiği gibi karaciğerde indirgenmiş glutation ile konjüge edilerek inaktive edilirler. Glutation, **glisin–sistein–glutamat**'tan oluşan bir tripeptiddir. Glutatyonla konjügasyon, **glutation –S–transferaz** enzimi tarafından katalize edilir. Glutation konjügatları, glutationun peptid bağlarının hidrolizi ile molekülünden glisinil ve glutamil rezidülerinin kopması sonucu **sistein konjügatı** haline geçer; o da sistein'in amino grubunun asetillenmesi ile son metabolit olan N–asetilsistein türevine, diğer adıyla **merkaptürik asid** türevine dönüşür. Glutation, ilacın kendisi ile genellikle birleşmez; fakat ondan oluşan reaktif metabolitlerin detoksifikasyonunda rol oynar.

Glutation molekülündeki sulfidril (–SH) grubu, güçlü bir **nükleofilik grup** gibi hareket eder ve bazı toksik bileşiklerin veya metabolitlerin **elektrofilik (elektron çeken) merkez**lerine bağlanarak onları nötralize (detoksifiye) eder ("nucleophilic attack"). Bu şekildeki glutation konjügasyonu, bazen enzim aracılığı olmaksızın meydana gelebilir. Aromatik hidrokarbonlar, aromatik nitro bileşikleri, aril epoksidler, alkil epoksidler, alkil halürler (halidler), aril halürler (halidler) ve alkenler, glutation ile konjüge edilebilirler ve toksik-olmayan merkaptürik asid türevleri şeklinde böbrekten itrah edilirler. Karaciğer hücreleri içindeki çeşitli biyotransformasyon reaksiyonları sonucunda oluşan reaktif elektrofilik metabolitlerin sitotoksik etkisinden bu hücrelerin korunmasında, hücre içinde üretilen glutatyonun önemli bir koruyucu veya savunucu rolü vardır.

g) Amino asidler ile konjügasyon: Bazı ilaçlar karaciğerde **glisin** veya **glutamin** ile konjüge edilirler. Benzoik asidin glisin ile konjügasyonu sonucu hipürik asid oluşur; bu metabolit böbreklerde proksimal tubuluslardan salgılanmak suretiyle çabuk itrah edilir. Nadiren ornitin ve taurin ile konjügasyon olur.

h) Diğer konjügasyon olayları: Purin ve pirimidin analoğu ilaçlar, riboz ve riboz fosfatlarla konjüge edilebilirler ve böylece sırasıyla **ribonukleozid** ve **ribonukleotid konjügatlarına** dönüştürülürler.

Karaciğer mikrozomal enzimlerinin ilaç metabolizmasındaki rolü

Karaciğer hücrelerindeki enzimlerin önemli bir bölümü enzimatik çalışmalar için karaciğer dokusu homojenize edilirken mikrozomlar içine geçerler. Hücre membranı, sitoplazma (sitosol) ve mitokondrilerde de çeşitli enzimler bulunursa da bunlar birçok ilacın metabolizmasında mikrozomal enzimler kadar rol oynamazlar (Şekil 5.3).

İntakt bir hücrede mikrozom bulunmaz. Bunlar, homojenizasyon sırasında hücrenin **endoplazmik retikulum membranının** parçalanması ve kürecikler şekline geçmesi sonucu oluşan artifakt'lardır ve genellikle şöyle elde edilirler:

Karaciğer hücreleri homojenize edilir ve homojenat 30 dakika süre ile 9.000–12.000 g hızında santrifüj edilerek nukleus, mitokondri ve kaba membran parçacıkları çöktürülür ve atılır. Çökmeden kalan sıvı kısım (süpernatant) ayrılır ve 105.000 g'de bir saat santrifüj edilir. Dipte çöken kısım, karaciğer hücrelerinin mikrozomlarını veya daha doğru bir deyimle "**mikrozomal fraksiyonu**"nu oluşturur. Mikrozomlarla **in vitro ilaç metabolizması incelemeleri** yapılabilir.

Endoplazmik retikulum, karaciğer hücrelerinde nukleus membranından hücre sitoplazmik membranına kadar bir ağ şeklinde uzanan bir kanal şebekesidir. Hücre içinde madde taşınmasını sağlar. Büyük bir bölümünde kanallar üzerinde ribozomlar yerleşmiş olup bu kısım, yüzeyi **pürüzlü retikulumu** oluşturur; mikrozomal enzimler ise **pürüzsüz kısım**da yerleşmişlerdir. Ribozomlar, mikrozomal enzimler dahil çeşitli hücre proteinlerinin sentezinin (mRNA'ların çevirisinin) yapıldığı yerlerdir.

Metabolizma kalıbının ve hızının türe bağımlılığı

İlaçların biyotransformasyon kalıbı (metabolitlerin çeşidi) ve biyotranformasyon hızı, hayvan türleri arasında değişkenlik gösterir. Örneğin insanda efedrin'in büyük bir kısmı biyotransformasyona uğramadan itrah edilir; köpek ve kobaylarda ise bu ilacın büyük kısmı N–demetilasyona uğrar ve norefedrine dönüşür. Sıçanda efedrin'in biyotransformasyonu kısmen aromatik halkanın hidroksillenmesi ve kısmen de N–metilsizlenme suretiyle olur; sonuçta p–hidroksiefedrin ve p–hidroksinorefedrin oluşur. Biyotransformasyonun farklı hızda olmasına örnek olarak fenilbutazon alınabilir. Bu ilacın eliminasyon yarılanma ömrü tavşanda 3 saat kadar olduğu halde, insanda 3 gün kadardır. Bunun nedeni fenilbutazon'un insandaki biyotransformasyon ve itrahının tavşandakinden çok daha yavaş olmasıdır.

Bu örnekler ilaçların biyotransformasyon şekli ve hızı hakkında deney hayvanlarından elde edilen verilerin insan için her zaman geçerli olmayacağını gösterir.

MİKROZOMAL ENZİM İNDÜKSİYONU

Mikrozomal enzimlerin indüklenmesi (indüksiyonu, MEİ), mikrozomal bir enzimin substratı olan bir madde tarafından, bu enzimin ve çoğu kez benzer enzimlerin **sentezinin (de novo yani yeni sentezin) artırılması** ya da enzimin yıkımının yavaşlatılması sonucu, enzimin dokudaki miktarının, dolayısıyla etkinliğinin artırılması olayıdır. Mikrozomal sitokrom P450 enzimleri kimyasal etkenler tarafından en sık ve en fazla indüksiyona uğratılan enzimlerdir. Glüküronozil transferazların ve diğer bazı mikrozomal enzimlerin de indüklendiği gösterilmiştir. Mikrozomal enzim indüksiyonunun karaciğerde, barsak mukozasında, akciğerde, plasentada ve kandaki lenfositlerde meydana geldiği gösterilmiştir. Belirli bir mikrozomal enzimin farklı yerlerdeki şekillerinin indüklenebilirliği farklı olabilir. Mikrozomal–olmayan enzimler, ilaçlar ve diğer kimyasal etkenler tarafından indüklenmeye genellikle dirençlidirler. Barsak mikroflorasındaki mikroorganizmaların enzim sistemleri de indüklenebilirler.

Yukarıda belirtildiği gibi çeşitli sitokrom P450 enzimlerinin değişik maddeler tarafından indüklenebilirlikleri de farklıdır. Önemli sitokrom P450 izoenzimlerini indükleyen

ilaçlar, Tablo 5.5'te gösterilmiştir. Bu enzimler tarafından metabolize edilen substrat ilaçlar ise Tablo 5.4'te gösterilmiştir. CYP1A2'yi indükleyen ksenobiyotikler CYP1A1'i de indüklerler. Bu iki enzim adı geçen Tablodaki maddelerden başka, tarımsal savaşım aracı (herbisid şeklinde) olarak kullanılan poliklorlanmış bifenillerle de indüklenir. CYP1A1 enzimi konstitütif olmadığından normalde dokularda eksprese edilmez; polisiklik aromatik hidrokarbonlara (sigara dumanı dahil) ve dioksin ve diğer poliklorlamış bifenillere bir süre maruz kalınca indüklenme sonucu meydana gelir. CYP2E1 etil alkolle indüklenir. CYP4A alt–familyasındakiler ise peroksizom proliferasyonu yapan (peroksizom proliferatörü) ilaçlar olan hipolipidemik etkili fibrik asid türevleri ile indüklenirler.

Karbonhidrattan fakir, proteinden zengin diyetin gönüllü deneklerde antipirin ve teofilin gibi test ilaçlarının mikrozomal oksidasyonla inaktivasyonunu yaklaşık %50' ye varan bir oranda hızlandırdığı gösterilmiştir. Bunun tersi olan bir diyet, insanda oksidatif biyotransformasyonu yavaşlatır. Uzun süren açlık, mikrozomal enzim etkinliğinde azalmaya neden olur. İnsanlarda günde iki kez olmak üzere birkaç gün süre ile 150 gram Brüksel lahanası veya 100 gram bayağı lahana yenilmesinin oksidatif alkilsizlenme olaylarını (fenasetin'in asetaminofene dönüştürülmesi gibi) hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu olay adı geçen sebzeler içindeki indol– 3–asetonitril'in ve diğer indol türevlerinin yaptığı mikrozomal enzim indüklenmesine bağlıdır. Sigara dumanı, egzos gazları ve diğer şekillerde kirlenmiş hava içinde alınan polisiklik aromatik hidrokarbonlar teofilinin oksidatif biyotransformasyonunu yapan CYP1A2'yi indüklediklerinden teofilin'in sigara tiryakilerinde, içmeyenlere göre daha yüksek dozda kullanılması gerekir. İlginç olarak, çıplak kömür alevinde ızgara yapılan etlere, yanan kömürden geçen benzo(a)piren maddesi nedeniyle, bu ızgara etleri yiyenlerde veya tütsülenmiş et yiyenlerde ya da brokoli yiyenlerde, antipirin, teofilin ve diğer bazı ilaçların oksidatif biyotransformasyonunun belirgin derecede hızlandığı saptanmıştır. İnsanda diyette protein/karbonhidrat oranının veya yağın artmasına bağlı olarak gelişen mikrozomal enzim indüklenmesinin boyutu (derecesi) bakımından **bireyler arasında geniş değişkenlik** vardır.

MEİ, genellikle ilacın alınmaya başlamasından sonra **birkaç gün içinde belirginleşir** ve indükleyici ilaç uzun süre kullanılmamışsa, ilaç kesildikten sonra aynı şekilde birkaç gün içinde kaybolur. İndükleyici ilaç yıllarca kullanılmışsa indüklenmenin kaybolması haftalarca sürer.

Enzim indüklenmesinin **pratik önemi,** artmış olan enzim etkinliği sonucu, bu enzimler tarafından inaktive edilen ilaçların vücutta yıkımının artması ve etkinliğinin azaltılmasıdır. Enzim indüksiyonu sadece ilaç metabolizması bağlamında değil, fakat ayrıca biyolojide canlıların **çevreye adaptasyonu** ve çevredeki zararlı kimyasal maddelerin sataşmasına karşı **kendilerini savunmaları** bakımından da önemli bir olaydır. Böylece canlı, bu kimyasal maddeleri daha fazla detoksifiye ederek sağkalımını sağlayabilir.

İlaçlar tarafından mikrozomal enzimlerin indüklenmesi; klinikte **sadece, istenmeyen ilaç etkileşmeleri yönünden değil,** fakat ayrıca karaciğerle ilgili bazı hastalıkların tedavisinde yararlı olması yönünden de önemlidir. Yenidoğanda kernikterus (bilirubin ensefalopatisi) durumunda, fenobarbital profilaksi ve tedavi için kullanılır; karaciğerde glüküronozil transferazı indükliyerek bilirubin'in konjügasyonunu artırır, böylece beyne girmesini engeller ve itrahını hızlandırır. Bu ilaç neonatal hiperbilirubinemili bebek doğurması beklenen gebelere doğumdan önce uygulanarak fötal glüküronozil transferazın önceden indüklenmesini de sağlayabilir; ilaç yeni doğanlara verildiğinde etkinin oluşması, birkaç günlük uygulamadan sonra başladığından böylece zaman kazanılır. Klinik yönden önemli olan diğer bir nokta fenobarbital, fenitoin ve glutetimid'i kronik olarak kullanan hastalarda, karaciğerde D vitamini yıkılmasının hızlanması sonucu, D vitamini eksikliği belirtileri (hipokalsemi ve osteomalasi gibi) oluşabilmesidir.

Kendilerini inaktive eden enzimleri indükliyen (**otoindükleme yapan**) ilaçlar, kendi inaktivasyonlarını hızlandırırlar: bu tür ilaçlar bir süre devamlı uygulanırlarsa farma-

TABLO 5.5

Metabolize ettikleri ilaç veya ksenobiyotik sayısının fazlalığı nedeniyle önemli olan belirli sitokrom P450 enzimlerini indükliyen ve inhibe eden ilaçlar veya maddeler[1]

Enzim	İndükleyiciler	İnhibe ediciler
CYP1A2	Sigara dumanı, kömürde kızarmış et, omeprazol, polisiklik aromatik, hidrokarbonlar, fenitoin	Fluvoksamin, furafilin, galangin, simetidin, siprofloksasin
CYP2C9	Barbitüratlar, fenitoin, rifampin	Amiodaron, flukonazol, fluoksetin, fluvoksamin, izoniazid, ko–trimoksazol, metronidazol, simetidin, sulfafenazol, tiklopidin, tielinik asid, voriconazole
CYP2Cl9	Karbamezapin, rifampin, prednizon	Flukonazol, fluoksetin, fluvoksamin, proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol), tiklopidin
CYP2D6	Bilinmiyor	Amiodaron, antidepresanlar (fluoksetin, paroksetin, sertralin), kinidin, mibefradil. nöroleptikler (haloperidol. tioridazin), klasik antihistaminikler (difenhidramin, klorfeniramin, klemastin, hidroksizin, prometazin, tripelenamin), simetidin, terbinafin, metoksalen
CYP3A4	Aminoglutetimid, barbitüratlar, deksametazon ve diğer bazı kortikosteroidler, fenitoin, grizeofulvin, karbamazepin, pioglitazon, rifampisin, rifabutin	Antidepresanlar (fluvoksamin. nefazodon), azol antifungaller (itrakonazol, ketokonazol, mikonazol, oksikonazol, daha az olmak üzere flukonazol), danazol, eritromisinler (eritromisin, klaritromisin, troleandomisin), etinil estradiol, bazı kortikosteroidler (metilprednizolon, prednizolon, prednizon), greyfrut suyu, kırmızı şarap, izoniazid, kalsiyum, kanal blokörleri (nifedipin, nikardipin ve olasılıkla diğer dihidropiridinler, diltiazem, verapamil), kinin, norfloksasin

1. Hansten ve Horn, 1997 ve Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, ve Anthony J. Trevor, 2009'den yararlanarak hazırlanmıştır.

kolojik etkilerine karşı vücutta tolerans oluşur (**biyokimyasal tolerans**). Bunlara örnek barbitüratlar karbamazepin ve alkoldür. Vücutta etil alkolün büyük kısmı karaciğerde CYP2E1 tarafından asetaldehide oksidlenir; etil alkol uzun süre alındığında bu enzimi indükler.

İndükleme mekanizmaları: Yeni enzim sentezinin artması, ilaçların ya DNA üzerinde o enzimin sentezi ile ilgili genin ekspresyonunu yani özgül mRNA sentezini artırmasına veya endoplazmik retikulum üzerindeki ribozomlarda o enzimin sentezini yaptıran mRNA'nın çevirisini artırmasına bağlı olabilir. Üçüncü bir mekanizma ilacın, endojen bir indükleyiciyi yıkan bir mikrozomal oksidazı inhibe ederek bu indükleyicinin etkinliğini artırmasıdır. CYP3A4 enzimini indükleyici bazı ilaçlar karaciğer hücresi ve barsak epitel hücrelerinde sadece enzimleri değil, hücreden ilacı elimine eden bir dışa–atım (effluks) mekanizması olan **P–glikoproteini** de indükler (bkz. 11. Konu II. Bölüm). Bu durumda ilacın barsaktan absorpsiyonu azalır ve safraya itrahı artar.

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'ler), hücrede kendilerine özgü sitoplazmik **Ah reseptörü** aracılığı ile belirli enzimlerin (CYP1A1 ve 2 gibi) sentezi ile ilgili genleri aktive ederek o enzimlerle ilgili mRNA transkripsiyonunu artırırlar. Ah reseptörleri, yapı ve davranış bakımından steroid hormon reseptörlerine benzerler (bkz. 76. Konu). Ah reseptörü PAH molekülü ile kombine olduktan sonra sitoplazmadan nukleusa transfer edilir; bu olaya **Ah reseptörü nükleer translokatörü (ARNT)** adlı özel bir proteinin katkısı vardır. Reseptör–PAH kompleksi, ilgili genin körükleyici (promoter) bölgesinin yukarı (upstream) kısmındaki **Ah yanıt elementi (AhRE)** adı verilen özel bir DNA segmentine bağlanarak gende enzimle ilgili transkripsiyonu artırır. Böylece mRNA sentezini artırılması sonucu ribozomlarda ilgili enzimin sentezi artar. Ah reseptörünün aktivasyonu CYP1A'lar dışında, iki enzimin daha (UDP-glukuronozil transferaz ve glutation–S–transferaz) indüklenmesine de neden olur. Bu olaya "ko–indüksiyon" (birlikte indüklenme) denir.

Deksametazon ve benzeri glukokortikoid ilaçlar, hücrelerin sitoplazması içindeki glukokortikoid reseptörleri aracılığı ile CYP3A4 enziminde indüklenme yaparlar. Fenobarbital, fenitoin ve benzeri antiepileptik ilaçlar, rifampin, rifabutin ve bazı kortikosteroidler de CYP3A alt–familyasındaki enzimlerin indüklenmesini yukarıdakilere benzer mekanizmalarla pregnan X reseptörü adlı steroid reseptörü üzerinden gende transkripsiyonu artırarak yapar. CYP2A, CYP2B ve CYP2C enzimlerinin indüklenmesinde de benzer mekanizmalar rol oynayabilir. Farmakolojide **peroksizom proliferatörleri** diye adlandırılan kan lipid düzeyini düşürmek için kullanılan bazı fibrik asid türevi ilaçlar ve ftalatlar da kendilerine özgü sitoplazmik reseptörler aracılığı ile ilgili geni etkileyerek CYP4A alt–familyasındaki enzimlerin sentezini artırırlar. Bu reseptörlere **"peroksizom proliferatörlerince aktive edilen reseptörler"** (PPAR, peroxisome proliferator activated receptors) denilir.

İlaçlar, **transkripsiyon–dışı mekanizmalar**la da enzim indüklenmesi oluşturabilir. Eritromisin türevi bir ilaç olan troleandomisin CY3A4 enziminin proteolitik yıkımını inhibe ederek, bu enzimin dokudaki düzeyini, sentezini artırmaksızın yükseltir. Alkol, aseton ve izoniazidin CYP2E1 enzimini, onun sentezini düzenleyen mRNA'yı stabilize edip mRNA yıkımını azaltmak suretiyle indükledikleri sanılmaktadır.

Flavonoid bileşikler de **çeviri–sonrası** (post–translasyonel) veya başka bir deyişle **postribozomal** düzeydeki etkileri ile sitokrom P450 enzimlerini aktive ederler. Bu olayın, flavonoid moleküllerinin, enzim molekülünün "hem" kısmı üzerindeki özel bir aktivatör noktaya bağlanarak enzimin aktif noktasının konformasyonunu değiştirmesine bağlı olduğuna inanılmaktadır. Sonuçta, enzimin substratı olan ilaç, onun tarafından daha hızlı metabolize edilir.

MİKROZOMAL ENZİMLERİN İLAÇLAR TARAFINDAN İNHİBİSYONU

Mikrozomal enzimler, çeşitli ilaçlar ve diğer ksenobiyotikler tarafından inhibe edilebilirler. Bu bakımdan klinik önemi olan ilaçların başında, **MAO inhibitörleri** gelir. Bu ilaçlar mitokondriyel bir enzim olan MAO enziminden başka, mikrozomal enzimler dahil, diğer bazı enzimleri de güçlü bir şekilde ve genellikle irreversibl olarak inhibe ederler. Bu nedenle, birçok ilacın inaktivasyonunu önlemek suretiyle çok sayıda ilaçla etkileşirler, onların farmakolojik etkilerini güçlendirirler ve plazmadaki ilaç düzeyini toksik düzeye çıkarabilirler.

Bazı ilaçlar, görece selektif bir şekilde, mikrozomal enzimlerden sadece bir veya birkaç türünü inhibe ederler; bunun sonucu o tür mikrozomal enzimle inaktive edilen ilaçların etkinliğini artırırlar. Bunlara ilişkin ilaç etkileşmelerine 11. Konuda değinilmiştir. Önemli sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe eden ilaçlardan bazıları Tablo 5.5'te gösterilmiştir. Bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçlar Tablo 5.4'te belirtilmiştir.

Enzim inhibisyonunun çeşitli mekanizmaları vardır. Bunlardan farmakolojide sık görülen biri aynı enzimle metabolize edilen ilaçların (substratların) enzimin aktif noktasına karşı **yarışmaya girmeleri**dir; bu noktaya afinitesi fazla olan ilaç, az olanın metabolize edilmesini engeller (kompetitif inhibisyon). Bunun örneği CYP2D6 enzimine yüksek afinite gösteren **perfenazin, flufenazin ve diğer bazı nöroleptik ilaçların,** daha düşük afinite gösteren imipramin ve benzeri trisiklik antidepresanların metabolizmasını açıklanan substrat inhibisyonu olayıyla inhibe etmesidir. Bazı ilaçlar gerçek anlamda enzim inhibitörüdür ve substratı olmadıkları enzimleri inhibe ederler; örneğin **kinidin** adlı antiaritmik ilaç CYP2D6'ya yüksek afinite gösterir, fakat kendisi bu enzimin substratı değildir; bu enzimle metabolize edilen çok sayıda ilacın metabolizması kinidin tarafından inhibe edilir. Bazı ilaçlar substratı oldukları enzimleri non–kompetitif şekilde de inhibe edebilirler. Bunun tipik örneği CYP3A4 enzimini inhibe eden **ketokonazol ve itrakonazol ile eritromisin, klaritromisin, roksitromisin** ve benzeri makrolid antibiyotiklerdir. Bunlardan oluşan nitrozo türevi ara metabolitler, kendilerini oluşturan P450 sitokrom türünün (CYP3A4) hem grubuna bağlanarak stabil "ferro–hem –metabolik ara ürün kompleksi" oluşturmak suretiyle enzimi inhibe ederler. İlginç olarak bu ilaçlar uzun süre verilirlerse aynı enzimde indükleme de yapabilirler.

Bazı ilaçlar bir CYP enzimi tarafından **reaktif bir ara ürüne** oksidlendikten sonra enzimin prostetik hem grubu-

na veya onun yakınındaki protein kısmına kovalent bağla bağlanırlar. Böylece enzimi geri-dönüşsüz (irreversibl) biçimde inaktive ederler. Bunlara, enzimin inaktive edilmesinden önce kendilerinin reaktif metabolitlere dönüşerek aktive edilmeleri gerektiği için **"intihar eden inhibitörler"** (suicidal inhibitors) veya **"mekanizmaya dayalı inhibitörler"** adı verilir. Bunların örnekleri CYP3A4 enzimini bu şekilde inhibe eden etinil estradiol, birçok CYP enzimini inhibe eden kloramfenikol ve sarmısağın özel tadını veren komponentlerden biri olan ve CYP2E1'i inhibe eden dialilsulfid'dir.

Bazı ilaçlar yüksek konsantrasyonda verildiklerinde kendi metabolizmalarını inhibe edebilirler: bazen de ilacın bir metaboliti onun başka yoldan biyotransformasyonunu inhibe edebilir. Konjügasyonla ilaçları metabolize eden enzimlerin inhibitörleri genellikle enzim molekülüne dokunmazlar; enzimin kofaktörünü tüketerek dolaylı inhibisyon yaparlar.

CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçların çoğu (kinidin, siklosporin, itrakonazol, verapamil ve klaritromisin gibi) barsak epitel hücrelerindeki P–glikoprotein dışa–atım pompasını da inhibe ederek bu enzim ve pompanın ortak substratı olan ilaçların vücuttaki konsantrasyonunu ikili bir mekanizma ile artırabilirler (bkz. 11. Konu II. Bölüm).

İlacın, karaciğerde diğer bir ilacın metabolizmasını azaltması sadece enzim inhibisyonuna değil, bazen **karaciğer kan akımının** ilaç tarafından azaltılmasına da bağlı olabilir. Örneğin **histamin H_2 reseptör blokörü simetidin,** hem mikrozomal enzim inhibisyonu yaparak ve hem de hepatik arterin ve vena porta'nın kan akımını azaltarak ve **propranolol** ve **diğer beta–blokörler** ise sadece kan akımını azaltarak belirli ilaçların hepatik eliminasyonunu yavaşlatırlar ve eliminasyon yarılanma ömürlerini uzatırlar.

İlaçlardan başka bazı besin öğeleri de CYP enzimlerini inhibe ederler. Bunun tipik örneği barsak mukozasında CYP3A4'ü inhibe eden greyfurt suyu ve ayrıca kırmızı şaraptır.

Enzim aktivasyonu

İlaç tarafından yeni enzim sentezi artırılmaksızın da enzim etkinliği artırılabilir. Buna bir örnek piridoksin'in L–DOPA'yı dopamin'e dönüştüren L–amino asid dekarboksilaz enzimini aktive etmesidir. Bu enzim koenzim olarak piridoksal–5– fosfatı kullanılır. Ortamda piridoksin'in bulunması koenzimi çoğaltarak enzim etkinliğini artırır. Bundan dolayı Parkinson hastalarının tedavisinde levodopa (L-DOPA) kullanılırken bu ilacın beyne geçecek miktarının periferde yıkılarak azaltılmaması için, hastalara vitamin olarak piridoksin verilmemesi tavsiye edilir.

İLAÇLARIN HEPATİK KLİRENSİ VE KLİRENSİN KARACİĞER HASTALIKLARINDA DEĞİŞİMİ

İlaçların **hepatik klirensi,** böbrek klirensinde (bkz. 6. Konu) olduğu gibi, ilacın karaciğerden geçen kandan alınarak geri-dönüşsüz (irreversibl) bir şekilde elimine edilmesi hızının bir ölçüsüdür. Hepatik klirens (KL_{hep}), ilacın karaciğer tarafından metabolize edilmesi ve/veya safraya itrah edilmesi sonucu birim zaman zarfında **ilaçtan temizlenen sanal kan hacmi** diye tanımlanır ve aşağıdaki formüle uyar (ml/dak):*

$$KL_{hep} = Q \times \frac{C_a - C_v}{C_a} \qquad (1)$$

Burada Q kan akım hızını yani karaciğerden birim zaman (dakika) zarfında geçen toplam kan akımını (vena porta + arterial hepatica kanı), Ca portal venöz ve hepatik arteriyel kan karışımındaki yani karaciğer giren kandaki ilaç konsantrasyonunu gösterir; bu konsantrasyon periferik venöz kandaki konsantrasyona yaklaşık eşittir. C_v ise vena hepatica'daki yani karaciğerden çıkan kandaki ilaç konsantrasyonunu simgeler. Formülün sağ tarafında yazılı oran, **hepatik ekstraksiyon oranı (E)** diye adlandırılır ve karaciğer hücrelerinin kendilerini saran damar şebekesinden (sinusoidlerden) geçen ilacı içlerine çekme (ekstraksiyon) yeteneğinin bir ölçüsüdür:

$$E = \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

İlacın E değerini bu formülden hesaplayabilmek için C_v'nin ölçülmesi pratik bakımdan çok güçtür, çünkü hepatik venden kan nümunesi alınmasını gerektirir. Bu nedenle E değeri, yukarıdaki formülden değil, KL_{hep} aşağıda belirtildiği şekilde dolaylı olarak hesaplandıktan sonra onu Q'ya bölerek hesaplanır: Karaciğer kan akım hızı olan Q sağlıklı erişkinlerde ortalama 1.5 L/dak olarak kabul edilir. KL_{hep}'in bulunması için i.v. olarak verilen ilacın plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi altında kalan alandan önce, total vücut klirensi (KL_{tot}) hesaplanır (bkz. 6. Konu, İlaç Eliminasyonunun Kinetiği). Ayrıca, deneysel olarak saptanması, KL_{hep}'den çok daha kolay olan, ilacın renal klirensi (KL_{ren}) hesaplanır. İlaçlar genellikle karaciğerden ve böbrekten elimine edildikleri için aşağıdaki formülden hepatik klirens hesaplanır:

$$KL_{hep} = KL_{tot} - KL_{ren}$$

Sonuçta ekstraksiyon oranı aşağıdaki formülden bulunur:

$$E = \frac{KL_{hep}}{Q} \qquad (2)$$

KL_{hep} ile ilgili başlangıçtaki (1) sayılı denklemde Q $(C_a - C_v)$ kısmı, ilacın **karaciğerden eliminasyon hızını** gösterir. Bu parametre dikkate alındığında, söz konusu denklem şu şekilde düzenlenebilir:

$$KL_{hep} = \frac{\text{Hepatik eliminasyon hızı}}{C_a} = Q \cdot E$$

Karaciğer hücresinden eliminasyon çoğu zaman enzimatik yıkılma şeklinde olduğu için, eliminasyon hızı enzim kinetiğine (Michaelis–Menten kinetiğine) uyar:

$$\text{Eliminasyon hızı (V)} = \frac{V_{maks} \cdot C_a}{K_m + C_a}$$

* Hepatik klirens, kan hacmi yerine plazma hacmi üzerinden de tanımlanabilir. Gösterilen formül ilaç eliminasyonuna katkıda bulunan bütün organlar için geçerlidir.

Bu eşitliğin iki tarafını C_a ile bölerek sol tarafı, klirense eşitlenebilir:

$$KL_{hep} = \frac{V_{maks}}{K_m + C_a}$$

Bu eşitliğe göre ve V_{maks} ile K_m sabit bir değer olduğundan: C_a, K_m'ye göre çok küçük ise (olağan dozda verilen ilaçlar için çoğu zaman öyledir), hepatik klirens sabit bir değer (V_{maks}/K_m) olarak kabul edilebilir (çünkü eşitlikten C_a kaldırılabilir); başka bir deyişle olağan dozlarda ilaç verilmesi durumunda klirens, ilaç konsantrasyonundan ve dozdan bağımsızdır.

İlaçların ekstraksiyon oranının biyoyararlanım bakımından önemi

Oral verilen ilacın biyoyararlanımının göstergesi olan F değeri (bkz. 3. Konu) ile ekstraksiyon oranı arasında (ilacın tam olarak absorbe edilmesi ve karaciğerde elimine edilmesi koşuluyla) aşağıdaki ilişki vardır:

$$F = 1 - E$$

Örneğin bir ilacın hepatik ekstraksiyon oranı 0.1 (yani %10) ise ve bu ilaç barsaktan tam olarak absorbe edilen bir ilaçsa sistemik biyoyararlanım %90'dır (F = 0.9).

E'nin (2) sayılı denklemdeki değeri en son formüldeki yerine konulursa **Rowland denklemi** denilen ve basitliği nedeniyle F'nin hesaplanmasında sık kullanılan aşağıdaki denklem elde edilir:

$$F = 1 - \frac{KL_{hep}}{Q}$$

(2) sayılı denklemden türetilen "Hepatik klirens = Q x E" formülüne göre, bir ilacın karaciğer klirensi, karaciğer kan akımı hızı ve bu organın ilacı ekstrakte etme kapasitesi ile doğru orantılıdır.

İlaçların hepatik eliminasyonunun üç türü

İlaçlar hepatik ekstraksiyon oranlarına ve kısmen de plazmada proteine bağlanma oranlarına göre, aşağıdaki üç hepatik eliminasyon kalıbından birini gösterirler.

1. Akımla kısıtlı eliminasyon gösteren (yüksek ekstraksiyon oranlı) ilaçlar: Bu tür eliminasyon gösterenler, ekstraksiyon oranları yüksek (0.7 veya daha yukarı) olan ilaçlardır. E ile Q arasındaki ilişkiyi gösteren yukarıdaki son formüle göre E, 1'e yaklaşırken $KL_{hep} \rightarrow Q$ olur. O halde yüksek E'li ilaçların hepatik klirensi, karaciğer kan akımına yakın bir değer gösterir ve bu akımın hızındaki değişmelerden fazla etkilenir. Bunlara **yüksek hepatik intrinsik klirensli ilaçlar** adı da verilir. Uygulama bakımından önemli olan iki özellikleri vardır: (i) **İlk geçişte eliminasyon** oranları yüksektir; absorpsiyonları tam olsa bile sistemik biyoyararlanımları düşüktür. Oral ve parenteral dozları arasında fazla fark vardır. (ii) Ayrıca biyoyararlanımları **bireyler arasında** önemli ölçüde **değişkenlik** gösterir; bu nedenle terapötik dozları da değişkendir ve dozun hastaya göre bireyselleştirilmesi gerekir. Sözkonusu ilaçlar genellikle, fazla lipofilik ilaçlardır ve barsaktan absorpsiyonları tam veya tama yakındır. Bazı örnekleri propranolol, oksprenolol, alprenolol ve metoprolol gibi beta–blokörler, morfin, meperidin, dekstropropoksifen ve pentazosin gibi narkotik analjezikler, imipramin ve benzeri trisiklik antidepresanlar ve nitrovazodilatörler ile klorpromazin ve lidokain'dir.

2. Kapasite ile kısıtlı eliminasyon gösteren (düşük ekstraksiyon oranlı) ilaçlar: Bu tür eliminasyon kalıbını, ekstraksiyon oranları düşük (0.3 veya daha aşağı) olan yani karaciğerde eliminasyonu yavaş olan ilaçlar gösterirler. Bu nitelikteki ilaçlara **düşük hepatik klirensli ilaçlar** adı da verilir. Bunların hepatik eliminasyon hızı, karaciğer kan akımındaki değişmelerden fazla etkilenmez; fakat o ilacı metabolize eden enzimlerin in vitro ortamda da ölçülebilen total metabolize etme kapasitesi (**ilacın intrinsik klirensi**) ve dolayısıyla enzim indüklenmesi veya inhibisyonu gibi bu kapasiteyi değiştiren faktörler, bu ilaçların hepatik klirensini önemli ölçüde değiştirirler. Bu ilaçlar, birçok ilaç için olduğu gibi, karaciğer hücrelerine pasif difüzyonla giriyorlarsa, eliminasyon hızları ayrıca plazmada proteine bağlanma oranları ile ters orantılıdır.

3. Arada kalan ilaçlar: İlaçların çoğu bu gruba girer. Bunların hepatik ekstraksiyon oranları orta derecede (0.3 ile 0.7 arasında)dır. Hepatik klirensleri, hem karaciğer kan akımındaki ve hem de biyotransformasyon yapan enzimlerin metabolize etme kapasitesindeki değişikliklerden etkilenir. Ekstraksiyon oranları 0.7'ye yaklaştığı ölçüde birinci parametreden, ikinciden olana göre daha fazla etkilenir. Eliminasyon hızlarını proteine bağlanma oranları da etkileyebilir.

Karaciğer hastalıklarının hepatik klirense etkisi: Karaciğer hastalıkları başlıca üç değişiklik nedeniyle, ilaçların hepatik klirensini azaltabilirler: (i) Karaciğerin parenkima kitlesinin (hepatosit sayısının) azalması. (ii) Hepatositlerin fonksiyonel etkinliğinin azalması. (iii) Karaciğer kan dolaşımının bozulması. Bu konuya Kitabın 7. Baskı I. Cildinde değinilmiştir. (bkz. s. 124–126).

Karaciğer hastalıklarında kullanılması sakıncalı olabilecek ilaçlar için Kayaalp, 2007 Ek 2'ye bakılabilir.

İlaç geliştirilmesi aşamasında ilaç metabolizma çalışmalarının katkısı: Yeni ilaç geliştirilmesi sırasında ilaç adaylarının metabolizma yolaklarının belirlenmesi önemli bir basamaktır. İlaç adayı moleküllerin metabolizmasından sorumlu enzimlerin bilinmesi olası ilaç-ilaç etkileşmelerinin ve ilacın metabolizmasındaki genetik/ çevresel bireysel farklılıkların öngörülmesinde yardımcı olabilir. İlacın metabolizmasının aydınlatılması aynı zamanda ilacın etkililiği ve güvenliliği hakkında da bilgi verebilir. İlaç adaylarının genetik polimorfizm gösteren enzimler tarafından metabolize olması ve alternatif metabolizma yolaklarının olmaması ilaç aday molekülleri için tercih edilen bir durum değildir.

Bilgisayar ortamında simülasyon aracılığı ile ilaç metabolizmasının öngörülmesi son yıllarda özellikle ilaç geliştirilme çalışmalarında ve aday moleküllerin ön elemelerinde kullanılmaktadır. Bu yaklaşım ile enzimlerin substratı tanıyan aktif bölgeleri ile ilaç molekülünün yapısı bilgisayar ortamında eşleştirilerek çeşitli modellemeler yapılmaktadır. Önümüzdeki yıllarda bu tür in siliko yaklaşımların katkısının daha da artacağı düşünülmektedir.

6. Konu
İLAÇLARIN İTRAHI VE ELİMİNASYON KİNETİĞİ

Giriş • I. Böbreklerde İtrah (Renal İtrah) • 1. Glomerüler filtrasyon • 2. Tübüler salgılanma • 3. Tübüler reabsorpsiyon • Klirens Kavramı ve Renal Klirens • II. Karaciğerden Safra İçine İtrah • Hepatik klirens • III. Akciğerlerden İtrah • IV. Diğer Yerlerden İtrah • Salya İçine İtrah • Suni İtrah Yöntemleri • İlaç yarılanma ömrü ile eliminasyon hız sabiti arasındaki ilişki • Doza-bağımlı kinetik (Non-Lineer Kinetik) • Böbrek Yetmezliği Durumunda Doz Ayarlanması •

İlaçlar veya bunların metabolik değişme ürünlerinin (metabolitlerinin) vücuttan atılması, başlıca böbrekler aracılığı ile **idrar içine** olur. Bir kısım ilaçlar ve metabolitleri, karaciğer hücreleri tarafından **safra yoluyla** itrah edilirler. Gazların ve uçucu sıvıların vücuttan itrahında akciğerlerin rolü önemlidir. Bunlar dışında kalan **ikincil önemdeki itrah yolları** da vardır.

Böbreklerden ilaçların gerek metabolitleri ve gerekse değişmemiş şekilleri itrah edilir. Eliminasyon ve **vücutta ilaç etkisinin sona erdirilmesi** ("termination of action") bakımından önemli olan, **değişmemiş ilacın itrahıdır.** Karaciğerde ve diğer yerlerde oluşan ilaç metabolitleri genellikle etkisiz olduklarından böbreğe geldiklerinde farmakolojik etkinlik yönünden zaten elimine edilmiş durumdadırlar.

İtrah (atılım), **ilaç eliminasyonunun** (bkz. 4. Konu) **iki öğesinden biridir** (diğeri biyotransformasyon veya metabolize edilme).

I. BÖBREKLERDEN İTRAH (RENAL İTRAH)

Böbreklerden ilaçların ve metabolitlerinin itrahı başlıca iki şekilde olur: i) glomerüllerden **filtrasyon** (glomerüler filtrasyon) ve ii) tubulus epitel hücreleri tarafından **salgılanma** (tübüler salgılanma). Bir itrah mekanizması olmamakla beraber ilaçların itrahını etkileyen böbrekle ilgili diğer bir olay, tubulus hücreleri tarafından geri emilme yani reabsorpsiyondur (tübüler reabsorpsiyon).

1. Glomerüler filtrasyon: Glomerüler filtrasyon, böbreğe özel bir kapiler damar yumağı olan glomerüllerin endotel tabakasının bol miktarda hücrelerarası porus (delik) içermesi, bazal membranının çok ve oldukça büyük delikli olması, böbrek korteksinde 1 milyon kadar glomerül bulunması ve glomerüllerden geçen kan akım hızının yüksek olması nedeniyle, **çok hızlı bir şekilde** meydana gelen bir pasif difüzyon olayıdır. Kalp debisinin 1/5'ine denk gelen yaklaşık 1300 ml kan bir dakikada her iki böbreğin glomerüllerinden geçer. Glomerül membranı 70–80 Å* çapında, **geniş hücrelerarası poruslara** sahiptir. Pozitif hidrostatik basınç altında, molekül ağırlığı 20 kilodaltondan daha az olan moleküller glomerüllerden süzülerek tubulus lümenine atılır. Albümin ve diğer büyük moleküllü proteinler ile onlara bağlı ilaçlar süzülmez, dolaşımda kalır. İlaçların büyük bir kısmının molekül ağırlığı 1000'in altında olduğundan, plazmadaki bağlı ilaç fraksiyonu hariç, serbest ilaç fraksiyonu glomerüler filtrasyona uğrar. **İlaçların glomerüler filtrasyon hızı,** glomerüler kan akım hızı ile doğru, plazma proteinlerine bağlanma oranları ile ters orantılıdır. Süzülen su hacmi, glomerüllerden geçen plazmanın yaklaşık %20'si kadardır; bu miktar su içinde, glomerüllerden geçen serbest (proteinlere bağlanmamış) ilaç moleküllerinin %20'si de süzülerek tubulus lümenine atılır.

Dakikada filtrasyona uğrayan sıvı hacmi (yani böbreklerin **glomerüler filtrasyon hızı**) 130 ml kadardır. Buna göre 24 saatteki filtrasyon hacmi yaklaşık 190 litredir. Oysaki bu süre içinde idrar olarak dışarı atılan sıvı hacmi ortalama 1.5 litre'dir; çünkü glomerüllerden süzülen sıvının yaklaşık %99'u, ültrafiltrat tubuluslardan geçerken, en fazlası proksimal tubuluslardan olmak üzere nefronun çeşitli segmentlerinden (Henle kıvrımı ve distal tubulus dahil) ve toplayıcı tubuluslardan geri emilir. Geri emilme oranı, ültrafiltrattaki glukoz için genellikle %100'dür; fakat ilaçlar için çok daha küçüktür. Bunun nedeni ilaçların çoğunun, kendileri lipofilik olsalar bile, ültrafiltratta lipofilik olmayan metabolitler halinde bulunmalarıdır.

2. Tübüler salgılanma: Böbreklerde bulunan ikinci itrah mekanizması olan tubuluslardan salgılanma bir aktif transport olayıdır ve esas olarak proksimal tubuluslarda olur. Tubulus hücrelerinde **anyonik (asidik) ilaçlara özgü** (ilaçların ve metabolitlerinin glüküronat ve sülfat konjügatları dahil) ve **katyonik (bazik) ilaçlara özgü** iki ayrı taşıyıcı (transportör) molekülü türü vardır. Bunların aynısı, karaciğer hücrelerinde de bulunur ve adları ile yerleşimleri Şekil 6.1'de şematik olarak gösterilmiştir.

Kapilerlerden peritübüler aralığa sızan iyonize ilaç molekülleri, tubulus hücresine, dışa bakan yüzünden (bazolateral yüzden) girerler ve lumene bakan yüzden (diğer adıyla apikal veya luminal yüzden) tubulus lumenine atılırlar. Hücrenin içi elektriksel bakımdan (–70 mV), peritübüler (interstisyel) aralığa (O mV) ve lumene (–5 mV) göre çok daha negatiftir. Bu nedenle, anyonik ilaçları taşıyan **transportörler** veya operasyonel bir deyimle **transport pompaları** esas olarak bazolateral yüzdeki hücre membranında yerleşmiştir ve anyonu elektriksel "yokuş"a (elektriksel gradient'e) karşı hücre içine pompalar; anyonun hücreden lumene atılması ise kolaylaştırılmış difüzyonla olur. Katyonların bazolateral yüzden hücreye girişi ise kolaylaştırılmış difüzyonla, hücre içindeki negatif yükün katyonu çekmesi sayesinde olur. Katyonun lumene çıkışı luminal yüzdeki, başka bir deyişle apikal membranda yerleşmiş bulunan **katyonik transportörler** ile olur. Proksimal tubulus hücrelerinin luminal membranında yerleşmiş dışaatım pompaları arasında **P-glikoprotein** ve **çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein tip 2** (MRP-2, multidrug resistance-associated protein type 2) gibi **dışa-atım (efluks) pompaları da bulunur;** anyonik ilaçların ve onların glüküronat ve sülfat konjügatlarının veya glutatyon eklenmiş türevleri gibi anyonik metabolitlerinin lumene atılmasına yardım eder ve lumenden bu maddelerin proksimal tubulus hücrelerine girmelerini önler.

İlaçların taşıyıcı (transportör) protein molekülüne bağlanmaları, tıpkı plazmada albümine bağlanma olayında ol-

* Angström.

TABLO 6.1

Belirgin bir oranda böbrek tubuluslarından salgılanma suretiyle itrah edilen ilaçlar

Asidik ilaçlar	Bazik İlaçlar
Asetazolamid	Amilorid
p–Aminohipürik asid	Morfin
İlaçların glüküronik asid konjügatları	Meperidin
İlaçların sülfat konjügatları	Dihidrokodein
Penisilinler	Kinin, kinidin
Sefalosporinler	Kuvaterner amonyum türevleri: neostigmin, d–tübokürarin vb.
Salisilatlar	Simetidin
Furosemid ve tiazid diüretikler	Dopamin, serotonin, histamin ve N–metilhistamin
İlaçların glisin konjügatları	Guanidin türevleri
İndometasin	Prokain ve prokainamid
Nitrofurantoin	Tiamin
Probenesid, benzbromaron	Triamteren

duğu gibi non–selektif bir şekilde olur. Bu nedenle çeşitli ilaçların katyon şekilleri kendi aralarında ve diğer ilaçların anyon şekilleri kendi aralarında katyonik veya anyonik taşıyıcı moleküle karşı yarışırlar. Böylece bir katyonik ilaç diğer katyonik ilacın, ve bir anyonik ilaç diğer anyonik ilacın tubuluslardan salgılanmasını inhibe edebilir. Fakat taşıyıcıları farklı olduğundan bir anyonik ilaç, bir katyonik ilacın salgılanmasını azaltmaz.

Tubuluslardan salgılanan anyonik ilaçların ve katyonik ilaçların bazı örnekleri Tablo 6.1'de gösterilmiştir. Anyonik ilaçlardan probenesid, anyonik taşıyıcıya sıkı bir şekilde bağlanır ve bunun özel bir önemi vardır. Bu madde penisilinler, sefalosporinler, tiazidler ve diğer bazı asidik ilaçlar gibi böbreklerden pek değişmeden atılan ilaçların itrahını önemli ölçüde yavaşlatır; onların plazma düzeylerini ve yarılanma ömürlerini yükseltir. Probenesid anyonik taşıyıcıyı fazla bloke ettiğinden, onun lumenden doğal bir metabolit olan ürik asidi geri taşımasını da (ürik asid reabsorpsiyonunu) inhibe eder. Bu nedenle hiperürisemili hastalarda ürik asid itrahını artırmak için probenesid ve onun benzeri bir ilaç olan benzbromaron kullanılır.

Birçok ilacın salgılanmasında rol oynayan P–glikoprotein, proksimal tubulus hücresinin lumene bakan yüzüne yerleşmiştir ve ilaçları hücre içinden dışına (lumene) doğru taşır. Yüzyetmiş kilodaltonluk fosforile bir proteindir ve kinidin, digoksin, kolşisin ve bazı kanser ilaçlarının salgılanma suretiyle itrahını sağlar. Bu ilaçlar arasında da taşıyıcıya bağlanma bakımından yarışma vardır; bunun sonucu birbirlerinin itrahını azaltabilirler. Ayrıca verapamil ve özellikle siklosporin bu taşıyıcıyı inhibe eder.

Salgılanmak suretiyle itrah, glomerüler filtrasyon suretiyle itraha oranla **çok daha hızlı olur** ve **çok daha verimli** bir itrah mekanizmasını oluşturur (klirens maksimumu birincide 650 ml/dak, ikincide ise 130 ml/dak'dır). Glomerüler filtrasyondaki durumun aksine, sadece plazmadaki serbest ilaç fraksiyonu değil, fakat ayrıca proteine bağlı ilaç fraksiyonu da tübüler salgılanmaya katılır (bak 4. Konu). İlaçların tubuluslardan salgılanmak suretiyle itrahları plazmadaki konsantrasyonları fazla değilse, enzim kinetiğine (**Michaelis–Menten kinetiğine**) göre olur. Konsantrasyon belirli bir değerin üzerine çıkmışsa tübüler salgılama, maksimum hıza (tübüler maksimuma yani T_m'ye) erişir yani doyurulmuş olur ve sıfır derece kinetiğine göre olmaya başlar.

3. Tübüler reabsorpsiyon: Böbreklerde itrahla ilgili olan üçüncü olay ilaç itrahını negatif yönde etkileyen ve ilaçların itrahını azaltmaya çalışan reabsorpsiyon (geriemilim) olayıdır. İlaçların böbrek tubuluslarından reabsorpsiyonu **genellikle pasif difüzyon suretiyle** olur. Tubuluslar etrafındaki kapiler ağına gelen kanın içindeki ilaç konsantrasyonu, tubulus lumeni içinde bulunan filtrattakine oranla çoğu kez daha düşüktür; çünkü kan glomerüllerden geçerken içindeki ilaç moleküllerinin genellikle büyükçe bir bölümü glomerüler filtrata aktarılır. Bu konsantrasyon farkı, lumenden peritübüler kapilerlere doğru pasif difüzyonu yani reabsorpsiyonu sağlar. En fazla reabsorpsiyon, filtrat proksimal tubulustan geçerken olur; glomerüler filtrat, bu yerden geçerken reabsorpsiyon sonucu hacminin %60–70'ini kaybeder ve glomerüllerden süzülen sıvının ancak %30–40'ı proksimal tubulustan sonra gelen nefron kısım olan Henle kıvrımına ulaşır. Distal tubulusa gelen filtrat içinde kalan ilaç molekülleri az da olsa buradan da reabsorpsiyona uğrarlar.

Az sayıdaki bazı maddeler veya metabolitler **aktif transport suretiyle reabsorpsiyona** uğrarlar. Aktif transportla olan reabsorpsiyon da daha çok proksimal tubuluslardan olur.

Daha önce membranlardan geçiş konusunda tartışıldığı üzere (bkz. 2. Konu), iyonize olmamış nötral moleküller kolayca difüzyona uğrarlar. Zayıf asid tabiatındaki ilaçlar (örneğin salisilatlar) asid ortamda daha ziyade iyonize olmamış durumdadırlar. Böylece filtratın, dolayısıyla idrarın asidleştirilmesi, bu maddelerin tubuluslardan pasif difüzyonla reabsorpsiyonunu artırır ve itrahını azaltır. Buna karşılık, filtratın kalevileştirilmesi (örneğin ağızdan sodyum bikarbonat verilerek), yukardakinin aksine neden olur yani asidik maddelerin reabsorpsiyonunu azaltır ve itrahını artırır. Bundan dolayı salisilat zehirlenmesinde ilacın itrahını artırmak için sodyum bikarbonat verilerek idrar kalevileştirilebilir. Öte yandan bazik nitelikli ilaçların reabsorpsiyonu idrar kalevileştirilince artar. Vücuttaki biyotransformasyon olayları sonucunda ilaç moleküllerinde genellikle **çeşitli polar yani elektriksel yük taşıyan gruplar** oluşturulduğundan ilaç metabolitlerinin reabsorpsiyona uğrama olasılıkları ana ilaca oranla daha azdır. Bu nedenle **biyotransformasyon ilaçların vücuttan itrahını genellikle kolaylaştıran veya ilaçları vücuttan atılmaya hazırlayan bir olaydır.**

Böbrek itrah fonksiyonunun yaşa göre değişmesi: Böbreklerin itrah etkinliğinin hızı ve verimi yaşa göre

değişir. Yeni doğanda yaşamın ilk aylarında vücut ağırlığına göre normalize edilmiş itrah fonksiyonu erişkinlerdekine göre düşüktür. Daha sonra hızla artar ve erişkin yaşa gelene kadar artmakta devam eder; bundan sonra her yıl yaklaşık %1 oranında etkinlik azalır. Bundan dolayı yaşlılarda (65 yaş ve yukarısı) böbrek itrah fonksiyonundaki azalma belirginleşir. Bu nedenle terapötik güven aralığı (terapötik indeksi, bkz. 7. Konu) dar olan ilaçları verirken ihtiyatlı olunmalı ve doz ayarlaması yapılmalıdır.

Klirens kavramı ve renal klirens

Klirens, genel anlamıyla, birim zaman zarfında (dakikada) belirli bir ilaçtan veya maddeden tamamiyle temizlenen sanal plazma hacmidir. Birimi ml/dakika'dır. Klirens değeri, gerçek bir hacimle değil, sanal bir hacimle ilgilidir; çünkü gerçekte birim zaman zarfında plazmanın bir kısmının tamamiyle temizlenmiş hale gelmesi sözkonusu değildir. Klirens, ilacın **eliminasyon hızının bir göstergesidir,** vücuttan veya böbrek ya da karaciğerden elimine edilen ilaç miktarı ile doğrudan bir ilişkisi yoktur ve eliminasyon yapan organa bağımlı bir parametredir (renal klirens ve hepatik klirens gibi). İlacın **karaciğerde** metabolize edilmek veya başka bir deyişle biyotransformasyona uğramak suretiyle inaktive edilerek ve safraya itrah edilerek kandan elimine edilmesi ile ilgili klirense **hepatik klirens** adı verilir (bkz. 5. Konu). İlaçlar esas olarak böbrekten itrah ve karaciğerde metabolizma ve safraya itrahla elimine edildiğinden bir ilacın **total klirensi,** hepatik ve renal klirensinin toplamına eşittir. Sadece klirens denildiğinde total klirens anlaşılır.

Renal klirens, metabolize edilmemiş (değişmemiş aktif) ilacın böbreklerden itrahı suretiyle bir dakikada o ilaçtan temizlenen sanal plazma hacmidir. Klinik incelemelerde belirli bir ilacın renal klirens değerini bulmak için o ilaç **intravenöz infüzyon suretiyle** plazmada kararlı durum konsantrasyonu oluşturacak şekilde verildikten sonra, kan nümunesi alınarak önce ilacın plasma kararlı durum konsantrasyonu (C^{ss}) ölçülür (bk. 7. Konu).

Sabit kararlı durum konsantrasyonu meydana geldiğinde, birim zaman zarfında vücuda giren ilaç miktarı (infüzyon hızı) ve vücuttan elimine edilen ilaç miktarı (eliminasyon hızı) birbirine eşittir. Eliminasyon hızı klirensin (KL) tanımı gereği, KL x C^{ss}'ye eşittir. O halde:

İnfüzyon hızı = KL x C^{ss} ve

$$KL = \frac{\text{İnfüzyon hızı}}{C^{ss}}$$

Klirens son denklemden yukarıda belirtilen verileri kullanarak hesaplanabilir. Eğer ilaç sadece renal itrahla elimine ediliyorsa KL, KL_{ren}'i yani renal klirensi gösterir.

Plazmada C_p konsantrasyonunda bulunan bir ilaç için:

Renal itrah hızı = KL_{ren} x C_p'dir.

İlaç, ister renal itrahla, isterse, hepatik itrah ve metabolizma ile elimine edilsin, genellikle birinci derece kinetiğine göre elimine edildiğinden bu kinetiğin tanımı gereği, zaman birimi (1 dakika) zarfında vücuttaki ilacın **sabit bir fraksiyonu** (örneğin %0.2'si yani vücuttaki miktarının binde ikisi) elimine edilir ve bu **fraksiyon, k_{el}'e (eliminasyon hız sabitine) eşittir** (ilaç sadece böbrekten itrah suretiyle elimine ediliyorsa k_{el} yerine itrah hız sabiti olan k_{it} kullanılır).

$$\text{Fraksiyon} = k_{el} = \frac{\text{Eliminasyon hızı}}{\text{Vücuttaki ilaç miktarı}} = \frac{KL \times C_p}{V_d \times C_p} = \frac{KL}{V_d}$$

O halde: $KL = k_{el} \cdot V_d$'dir.

İlaçların eliminasyonu gibi birinci derece kinetiğine göre gelişen bir olay sonucu plazmada ilaç konsantrasyonu azalma hızının, k_{el} yanında **diğer bir göstergesi $t_{1/2}$ (eliminasyon yarılanma ömrü)**'dür ve bu iki parametre arasında şu ilişki vardır: $t_{1/2} = 0.693/k_{el}$. Bu ilişki başka bir bağlamda 2. Konuda açıklanmıştır.

KL ile ilgili son denklemde k_{el} yerine, $t_{1/2}$ ile ilgili en son denklemden bulunan $k_{el} = 0.693/t_{1/2}$ değeri konulursa aşağıdaki denklem elde edilir:

$$t_{1/2} = 0.693 \times (V_d / KL)$$

eğer ilaç sadece renal itrahla elimine ediliyorsa KL yerine KL_{ren} konulur.

Bu ilişkiden aşağıdaki sonuçlar çıkarılır: (i) Eliminasyon yarılanma ömrü, klirens ile ters orantılıdır. (ii) Bir ilaç ne kadar büyük bir sanal dağılım hacmine (V_d'ye) (bkz. 4. Konu) sahipse ya da klirensi ne kadar küçükse vücutta kalış süresi o kadar uzun olur. (iii) İki ayrı ilacın klirensinin aynı olması, onların eşit bir hızda elimine edildikleri anlamına gelmez; eğer V_d'ler farklı ise (ki çoğu zaman böyledir), V_d'si büyük olan ilaç daha düşük hızda elimine edilir ve eliminasyon yarılanma ömrü daha uzundur. (iv) Klirens değeri yüksek olan bir ilacın V_d değeri de büyükse bu ilaç görece yavaş elimine edilen bir ilaç olabilir; bu ifadenin tersi de geçerlidir.

İlaçların **renal klirensini etkileyen iki önemli faktör,** plazma proteinine bağlanma oranları ve tubuluslardan reabsorpsiyon oranlarıdır. Endojen bir madde olan **kreatinin** ve bir eksojen polisakkarid olan **inülin** insanda plazma proteinlerine bağlanmaz, tubuluslardan salgılanmaz, sadece glomerüllerden süzülmek suretiyle atılır ve tubuluslarda reabsorpsiyona uğramaz. Bu iki maddenin klirensi aşağı yukarı 130 ml/dak'dır; bundan dolayı **endojen kreatinin klirensi** ve onu yansıtan **serum kreatinin konsantrasyonu** glomerüler filtrasyon hızının saptanması için kullanılabilir (bkz. Konunun sonu). İntravenöz olarak verilen inülin'in klirensi ölçülerek de glomerüler filtrasyon hızı kestirilebilir. fakat bu yaklaşım pek kullanılmaz.

Öte yandan normal durumda, glomerüllerden süzülen glukozun renal klirensi sıfırdır; çünkü tamamiyle reabsorbe edilir.

Böbrek tubulusları tarafından çok hızlı ve tamamen salgılanan, böylece böbreklerden ilk geçişte kandan tümüyle atılan bir madde mevcut olsaydı bunun klirensi **renal plazma akımının hızını** (650 ml/dak) gösterirdi. Böyle bir ideal madde bulunmamakla beraber, **p–aminohipürik asid** ve **penisilin G** gibi bu ideal duruma yaklaşan bazı maddeler vardır. Adı geçen maddelerin renal klirensi yaklaşık 650 ml/dak'dır.

Böbrekte aktif transportla ilgili olaylarda rol oynayan transportör çeşitleri

Böbrekte proksimal tubulus hücrelerinde bulunan ve katyonik veya anyonik ilaçların veya metabolitlerinin ya da safra asidi ve bilirubin glüküronat gibi anyonik endojen maddelerin tubulus lumenine salgılanmasını sağlayan çok sayıda aktif transport proteini tipi son yıllarda tanımlanmıştır. Bunlarla ilgili genlerin insan genomundaki yerleri

belirlenmiştir. Bu transport proteinleri böbreğe özel olmayıp karaciğerde karaciğer hücresi ve safra kanalikül hücreleri üzerinden olan itrahta da rol oynarlar. Ayrıca kan-beyin engeli, kan-plasenta ve kan-likor (serebrospinal sıvı) bariyerini oluşturan beyin kapiler endoteli, plasenta trofoblastları ve beyinde koroid pleksus epiteli gibi yapılarda da bulunurlar ve bu yerlerde ilaç dağılımını kısıtlarlar. Eskiden böbrek proksimal tubulus hücrelerinde katyonik ve anyonik maddelerin salgılanması ile ilgili birer transportör molekül türü bulunduğu sanılırdı.

Yukarıda sayılan karaciğerde ve böbrek tubuluslarında bulunan ve anyon, katyon ve hatta nötral nitelikteki maddelerin salgılanarak atılmasına katkıda bulunan çok sayıda **transportör türleri iki superfamilya halinde sınıflandırılmıştır** (Giacomini ve Sugyama, 2006). Bunlar, **ATP bağlayan kaset tipi taşıyıcılar** (ABK/ABC, ATP binding casette transporters) ve **çözüntü taşıyıcılar** (SLC, solute carrier) **süperfamilyasıdır.** Birinci süperfamilyanın üyesi olan MDR1, MRP2 ve MRP4 transportörleri proksimal tubulus hücrelerinin apikal membramında yerleşmişlerdir. **MDR1** (diğer adlarıyla P-glikoprotein veya ABCB1) katyonik maddelerin ve MRP'ler esas olarak organik anyonların (ilaçların glüküronat, sülfat ve glutatyon konjügatları dahil) salgılanmasında rol oynar. MDR1 bazı nötral maddelerin salgılanmasına da katkıda bulunabilir. Karaciğer hücresinin bazolateral ve apikal membranlarında daha başka çok sayıda transportör türü de bulunur (bkz. Şekil 6.1).

Transportör proteinlerle ilgili terminoloji halen karmaşıklık göstermektedir. Bunun nedeni bazı ilaç transportörlerinin, çoklu ilaç rezistansı (multi-drug resistance) ile ilişkili olmaları nedeniyle bu bağlamda adlandırılmaları, ayrıca başka iki bağlamda (kimyasal yapılarına göre ve bulundukları transportör süperfamilyasının üyesi olmaları nedeniyle) adlandırılmalarıdır. Örneğin bir dışa-atım (efflüks) transportörü olan P-glikoprotein'e kimyasal yapısı nedeniyle bu ad verilmiş, sonra MDR1 adı ve ABC transportör süperfamilyasının üyesi olması nedeniyle o süperfamilyanın nomenklatürüne göre ABCB1 adı verilmiştir.

II. KARACİĞERDEN SAFRA İÇİNE İTRAH

İlaçlar ve bunların metabolizma ürünleri (özellikle konjügasyon ürünleri) karaciğer hücreleri tarafından kısmen yanıbaşlarındaki safra kanalikülleri içine salgılanırlar ve böylece ince barsak içine atılırlar; oradan feçes içinde dışarı çıkarlar. Karaciğer lobüllerinde karaciğer hücrelerinin (hepatositlerin) apikal membram safra kanalikülü ile temas eder, bazolateral membranları ise kan sinüsoidleri ile temastadır. Bu nedenle, lobüllerde tek sıralı karaciğer hücre tabakası, dolaşan kan ile safra kanalikülleri içinde akan safra arasında yer alır.

Safra içinde barsağa gelen ilacın bir kısmı buradan tekrar absorbe edilebilir; bazen inaktif ilaç konjügatı barsakta sindirim enzimleri ve özellikle mikrofloranın salgıladığı enzimler tarafından hidroliz edilerek serbest kalan ilaç molekülleri tekrar absorbe edilebilir, bu olaya **enterohepatik döngü** (siklus) adı verilir. Karaciğerden gelen safra, safra kesesinde bir süre biriktirilip konsantre edildikten sonra duodenumdan gelen fizyolojik uyarıya bağlı olarak periyodik bir şekilde birden barsağa salıverildiği için safradaki ilacın barsaktan absorpsiyonu, kanda ilacın verilişini izleyen ilk doruk konsantrasyondan sonra ikinci ve daha ufak bir doruk konsantrasyonun oluşmasına ve plazma konsantrasyonu–zaman eğrisinin inen kısmında "hörgüç" ortaya çıkmasına yol açabilir.

Bu itrah yolu, ilaçların çoğu için, genellikle böbreklerden itrah kadar etkin bir eliminasyona olanak vermez. Safra içinde itrah edilen bazı anyon ve katyonlar barsakta absorbe edilemezler. Bunlar arasında bromsulfoftalein (BSP), fenol kırmızısı, indosyanin yeşili, d–tübokürarin klorür, fluoresein ve safra asidleri bulunur.

Bazı ilaçlar karaciğerden çıkan **hepatik safra** içinde, yaklaşık olarak **plazmadakine eşit konsantrasyonda** bulunurlar; bunlar esas olarak safraya pasif difüzyonla geçen ilaçlardır. Safra şeklinde karaciğerden süzülen günlük sıvı miktarı kısıtlı olduğu için, böbreklerdeki glomerüler filtrasyonunun aksine, karaciğerde ilacın pasif difüzyonla safraya geçmesi **önemli bir itrah mekanizması sayılmaz.** Diğer bazı ilaçlar ve/veya ilaç metabolitleri ya da endojen maddeler **hepatik safrada konsantre edilirler.** Bunlar karaciğer hücresinden safraya aktif transport suretiyle atılırlar ve safra/plazma konsantrasyon oranları 1'den büyüktür. Bu son mekanizma ile ilaçlar veya metabolitleri, karaciğerden önemli ölçüde itrah edilebilirler. Örneğin bir antibiyotik olan ampisilinde bu oran yaklaşık 9, bir kanser ilacı olan doksorubisinde 639 olarak bulunmuştur; endojen maddeler olan bilirubin ve safra asidleri için safra/plazma konsantrasyon oranı 10 ile 10.000 arasında değişir.

Karaciğer lobüllerinde, **karaciğer hücre kordonları,** yukarıdaki açıklamalardan anlaşılacağı üzere, **kan sinüsoidleri** ile **safra kanalikülleri** arasında yer almışlardır. Sinüsoidlerde kan akımı lobülün periferinden merkezine ve safra akımı ise merkezden perifere doğrudur. Vena porta ve arteria hepatika dalcıkları içinden geçerek kan sinüsoidlerine gelen kandaki ilaç molekülleri karaciğer hücresi içinden geçerek **(transselüler difüzyon veya transselüler transport)** hücrenin diğer tarafındaki safra kanalikülleri içine itrah edilir. İlaç itrahtan önce karaciğer hücreleri içinde metabolize edilebilir.

Karaciğer hücresi membranında **aktif transport** suretiyle olan itrah ile görevli **başlıca üç taşıyıcı sistem** vardır: (i) Bunlardan biri **organik asidler** (karboksilik, glükürönik veya sülfonik asid türevleri gibi) içindir, (ii) diğeri **organik bazlar** (eritromisin ve kuvaterner amonyum bileşikleri gibi) ve (iii) üçüncüsü **görece nötral olan organik bileşikler** (dijitoksin, diğer bazı glikozidler ve steroidler gibi) içindir. **Transportör protein türlerinden bazıları** Şekil 6.1'de gösterilmiştir.

Aynı taşıyıcı sistemiyle safraya itrah edilen bileşikler birbiri ile yarışırlar ve biri diğerinin itrahını azaltabilir. Bazı ilaçlar veya metabolitleri safrada fizikokimyasal bir olay sonucu konsantre olurlar. Şöyle ki safrada doğal olarak bulunan kolesterol, safra asidi ve fosfolipid moleküllerinin kümelenmek suretiyle oluşturdukları **lipofilik misel'ler,** organik bileşikleri yakalayıp bağlamak suretiyle onların safrada konsantre olmalarına neden olurlar.

İnsanda safra içinde itrah ile ilgili farmakokinetik ölçümler, kolesistektomi ameliyatı yapılmış ve bu nedenle koledok kanalına T–borusu takılmış ve hepatik safrası dışarı akıtılan hastalarda yapılır. Bu ölçümlerin, normal durumdaki safra ile itrahı tam olarak temsil ettiği söylenemez. Söz konusu hastalarda enterohepatik siklus olanağı

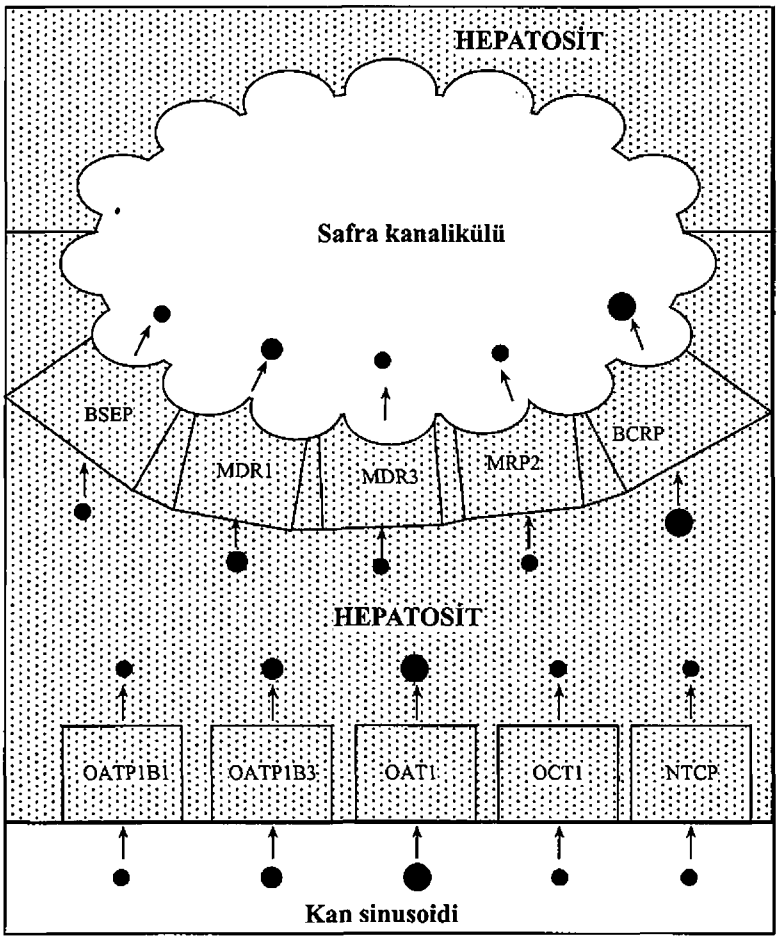
bulunmadığı için, bu siklusa tabi olan ilaçların (örneğin kalp glikozidleri gibi) eliminasyon yarılanma ömürleri ve dolayısıyla etki süreleri kısalmıştır. Bu tür incelemelerde **safrada itrah edilen ilaç miktarı,** belirli bir süre (safrayı toplama süresi) içinde çıkan miktarın, ilacın dozuna oranı şeklinde yüzde olarak ifade edilir.

İlaçların veya metabolitlerinin karaciğerden **safra içinde itrahlarının derecesi,** ilaçla ilgili **başlıca üç özelliğe bağlıdır:** (i) Molekülün kimyasal yapısı: İncelenen bazı ilaçlarda moleküle ilave edilen grupların niteliğinin safra içinde itrah hızını etkilediği saptanmıştır. (ii) Molekülün polarlığı: İleri derecede iyonize olabilen bazı bileşiklerin önemli ölçüde ve hızlı bir şekilde safrada itrah edildikleri saptanmıştır (örneğin kuvaterner amonyum türevleri olan d–tübokürarin, sülfonik asid türevi olan bromsulfoftalein ve hem kuvaterner amonyum hem de sülfonik asid grubu içeren indosyanin yeşili gibi). (iii) Molekül ağırlığı: Sıçanlarda yapılan denemelerde safra içinde itrah edilen ilaç veya metabolitlerin molekül ağırlığının genellikle 325'in üstünde olduğu saptanmıştır. Bundan daha ufak moleküllü ilaçlar safraya pek itrah edilemezler. İnsanda bu eşik değer kesinlikle belirlenmemiştir.

Bazı **hepatobilyer hastalıklar,** ilacın sinüsoidlerden hepatositler içine alınmasını bozmak, orada depo veya metabolize edilmesini engellemek veya hepatositlerden safra kanalikküllerine transferini bozmak ya da safra akışın engellemek suretiyle ilaçların safra içinde itrahını azaltabilirler. **Kolestatik sarılıkta** bu tür itrah, ileri derecede azalabilir ve itrahı esas itibariyle safra yoluyla olan ilaçların yarılanma ömürleri uzar.

Hepatik klirens: İlaçların karaciğerden, metabolize edilmek ve/veya safraya atılmak suretiyle olan eliminasyonunun hızını gösteren bir parametre hepatik klirens (KL_{hep}) değeridir (bkz. 5. Konu). Bu değer ilaçlar arasında değişkenlik gösterir: KL_{hep} değeri yüksek olanlar, karaciğerden hızlı elimine edilen ilaçlardır.

Karaciğerde ilaçların aktif transportla itrahına ait örnekler*: OAT1 ve OATP1B1 adlı organik anyon transportör molekülleri Şekil 6.1'de gösterildiği gibi, karaciğer hücrelerinin sinusoidlere bakan bazolateral yüzünde yer-



Kısaltmalar:

BCRP: Meme kanseri rezistans proteini (breast cancer resistance protein)

BSEP: Safra asidi dışa-atım pompası proteini (bile salt export pump protein)

MDR 1 ve 3: Çoklu-ilaç-rezistansı proteini 1 (P-glikoprotein) ve 3

MRP: Çoklu-resistansla ilişkili protein

OAT: Organik anyon transportörü

OATP: Organik anyon taşıyan polipeptid

OCT: Organik katyon transportörü

NTCP: Na^+–taurokolat kotransport polipeptidi.

Şekil 6.1. Karaciğer hücrelerinin (hepatositlerin) **safra kanalikülüne bakan apikal (luminal) yüzünde ve sinusoidlere bakan (bazolateral) yüzünde** yerleşmiş transportör moleküllerin şematik gösterilişi. Karaciğer lobülünü oluşturan ve lobülün periferinden merkezine radyal (ışınsal) olarak dizilmiş karaciğer parenkim hücresi (hepatosit) kordonları arasında safra kanalikülleri bulunur. Lobülün periferine arteria hepatika ve vena porta dalcıkları ile gelen kan karaciğer hücreleri etrafındaki kan sinüsoidlerinde lobülün merkezine doğru, merkezdeki hepatik ven dalcığına ulaşmak üzere akar. Transportör protein türlerinin başlıcaları bu Şekilde şematik olarak gösterilmiştir ve bazılarının alttipleri pratik nedenlerle belirtilmemiştir .

leşmiştir.* Bunlar kolesterol düzeyini düşürmek için kullanılan statin türü (atorvastatin ve pravastatin gibi) ilaçların kan içinde karaciğer sinusoidlerinden geçerken karaciğer hücresi içine alımını sağlarlar. Aynı yerde yerleşmiş organik katyon transportörü (OCT1) de bir içe-alım (influx) transportörüdür ve biguanid türevi metformin adlı ilacın metabolize edilmek üzere kandan karaciğer hücresi içine alınmasını sağlar.

Karaciğer hücrelerinin bazolateral membranında yerleşmiş olan diğer bir transportör protein olan NTCP, safra asidlerini kandan karaciğer hücresine alır. Bu şekilde kandan gelen ve karaciğer hücresi içinde üretilen safra asidi karaciğer hücresinin safra kanaliküllerine bakan apikal yüzündeki safra asidi dışa-atım pompası proteini BSEP ile safra içine itrah edilir. Kandaki bilirubin ise bazolateral membrandaki bir organik anyon transportörü olan OATMB1 (Şekilde gösterilmemiştir.) ile kan hücresi içine alınır ve orada glüküronat ile konjüge edildikten sonra apikal membranda bulunan MRP2 ile safra içine itrah edilir.

Karaciğer hücresi bazolateral membranında diğer organik anyon transportörleri (OAT'ler) de bulunur, kandan hepatositler içine alım (uptake) yaparlar.

III. AKCİĞERLERDEN İTRAH

Gazlar ve uçucu maddeler alveol membranını aşmak suretiyle perialveoler kapilerler içinden geçen kandan alveol boşluğuna difüze olabilirler. Bu, bir pasif difüzyon olayıdır. Alveol boşluğuna geçen gazlar hava içinde, ekspirasyon sırasında dışarı atılır. Genel anestezi için kullanılan bir gaz olan azot protoksidin ve halotan, izofluran vb. gibi uçucu sıvıların vücuda girişi ve çıkışı bu yoldan olur. Bunlar ufak moleküllü, non–elektrolit niteliğinde ve lipid/su partisyon katsayısı yüksek olan maddelerdir. Akciğerlerin en fazla kanlanan yapılar olması ve alveol çeperinin akciğer kitlesine göre çok geniş bir toplam yüzey alanı oluşturması (200 m^2), itrahın çok hızlı olmasını sağlar. Bronş mukozasındaki bezler de bazı maddeleri (iyodürler, gliserilgayakolat ve diğer bazı ekspektoran ilaçları) bronş çeperini kaplayan mukus içine itrah ederler. Alveollerden itrahın kinetiğine genel anestezikler konusunda ayrıntılı olarak değinilmiştir (bkz. 55. Konu).

IV. DİĞER YERLERDEN İTRAH

İlaçlar ve metabolitleri tükrük bezleri, göz yaşı bezleri, solunum yolu mukoza bezleri, mide-barsak mukoza bezleri, jenital kanalla ilişkili salgı bezleri ve emziren kadınlarda meme süt bezleri gibi **tüm dış salgı bezleri**nden onların salgısı içinde itrah edilebilirler. Ayrıca ilaçların vücut boşluklarındaki sıvılarda iyonizasyon derecelerinin plazmadakine göre farklı olmasına dayanan **iyon tuzağı** olayı da (bkz. 4. Konu) ilaçların itrahına çok kısıtlı ölçüde katkıda bulunabilir (örneğin bazik ilaçların midenin asid ortamına geçmesi gibi). Dış salgı bezleri aracılığı ile olan itrahın pratik önemi görece fazla olan iki şekli, salya içinde ve süt içinde olan itrahtır.

Tükrük (salya) içinde salgılanmak suretiyle itrah: Kandaki ilaçların serbest fraksiyonu ve iyodürler, bromürler ve lityum gibi inorganik iyonlar tükrük bezlerinden pasif difüzyonla salya içine geçebilirler ve onun içinde itrah edilirler. Salya, bazı ilaçların plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonunu aslına oldukça uygun bir şekilde yansıtan bir ortamdır. Bu nedenle salyada ilaç konsantrasyonunun ölçülmesine, bazı ilaçların kan düzeyini izlemek için başvurulur. Salyanın pH'sinin bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesi bu sıvıdaki ilaç konsantrasyonunun değişkenlik göstermesine neden olur. Salyada protein konsantrasyonu plazmadakine göre çok düşük olduğu için ilacın çok az bir oranı proteine bağlanmış durumdadır.

Süt içinde salgılanmak suretiyle itrah: Emziren kadınlarda meme bezleri içindeki süte ilaçlar genellikle pasif difüzyon suretiyle geçerler. İnsan sütü plazmaya göre asidiktir; pH'si ortalama 7.08 (6.35–7.65) olarak bulunmuştur.

Sütün plazmaya göre daha asidik olması, bazik ilaçların onun içine iyon tuzağı mekanizması (bkz. 4. Konu) ile geçişini hızlandırır. Alkol ve eter gibi iyonize olmayan ufak moleküllü lipofilik ilaçlar süt ve plazmada yaklaşık olarak eşit konsantrasyonlarda bulunurlar. Çeşitli ilaçların emziren kadınlardaki **süt–plazma konsantrasyon oranları** Kitabın 4. Baskısının 1. Cildinde gösterilmiştir (bkz. s. 140). Süte görece fazla geçmesi nedeniyle **emziren kadınlarda kontrindike olan ilaçlar** Tablo 6.2'de gösterilmiştir. Emziren anneler tarafından dikkatli kullanılması gereken veya onlarda kontrindike olan ilaçlar Kayaalp (2007)'de açıklanmıştır (bkz. Ek 5).

Alkol içildikten sonra yapılan incelemelerde, kanında 100 mg/dl alkol bulunacak derecede alkol almış (belirgin sarhoş) bir kadın 6.8 kg ağırlığında 4 aylık bir bebeği, 180 ml süt emzirmek suretiyle beslediğinde bebeğin kanındaki alkol konsantrasyonu yaklaşık 4 mg/dl olarak kestirilmiştir. Bunun bebeğe etkisi önemsizdir. Aynı deney ileri derecede sarhoş bir kadın özneyle (kanda 300 mg/dl alkol) yapılırsa, bebek süt içinde hafif sedasyon yapacak derecede alkol almış olabilir. Povidon iyod jelini vajina antiseptiği olarak intravajinal kullanan annelerin kanından süte geçen iyod, orada yaklaşık 25 kez konsantre olur; sütle bebeğe geçen iyod terle itrah edilir ve bebeğin iyod kokmasına neden olabilir.

Diazepam ve diğer benzodiazepinler, barbitüratlar, antihistaminik ilaçlar veya fenitoin ile tedavi edilen ya da esrar alan kadınların emzirdiği bebeğe sedasyon yapabilecek kadar fazla ilaç veya esrarın aktif maddesi süt içinde geçebilir. Annenin aldığı lityum tuzu, iyodürler, antitiroid ilaçlar, atropin, kafein, nalidiksik asid. ergo türevleri ve yüksek dozda aspirin de onun emzirdiği bebekte yan tesirlere neden olabilir. Morfinoman veya heroinoman annelerin emzirdiği bebekler morfine veya heroine bağımlılık kazanabilirler ve ilacın kesilmesi bebekte de hafif yoksunluk belirtilerine (bkz. 65. Konu) neden olabilir. Antrakinon türevi pürgatif (ishal yapıcı) ilaçlar veya opioid antidiyareik ilaçlar (difenoksilat ve loperamid gibi), bebeklerde sırasıyla ishal ve kabızlık yapacak derecede süte geçerler. Emziren annenin uzun süre ergotamin kullanması bebekte kronik ergot zehirlenme (ergotizm) yapabilir. Antikoagülan ilaçlar (etilbiskumasetat hariç), kalp glikozidleri ve antihipertansif ilaçlar (rezerpin hariç) süte bebeklerde belirgin bir farmakolojik etki yapacak derecede geçmezler.

Kortikosteroidler süte düşük oranda geçerler, fakat bebeğe olan potansiyel zararları yeterince incelenmemiştir. Estrojenik etkili ilaçlar süte geçerler ve bunları alan annelerin emzirdiği bebeklerde jinekomasti (meme büyümesi) gelişebilir. Estojenlerin, gebeliği önlemek için alınan oral kontraseptiflerin içinde bulunduğu unutulmamalıdır.

TABLO 6.2
Emziren kadınlarda kontrindike olan ilaçlar[1]

İlaç	Bebekteki sakıncası
Altın bileşikleri	Aşırı duyarlık reaksiyonları, hematolojik ve renal toksisite
Amiodaron	Tiroid bozukluğu olasılığı
Antineoplastik ilaçlar	Kemik iliği depresyonu
Kloramfenikol	Kemik iliği depresyonu olasılığı
Doksepin	Solunum depresyonu yapabilir (günde 75 mg veya daha fazla verilirse)
Ergotamin	Ergotizm olasılığı
İndometasin	Konvülsiyon yapabilir
İyodürler (öksürük ilaçları dahil)	Tiroid bozukluğu olasılığı
Lityum	Hipotermi ve "floppy baby" sendromu
Estrojenler (yüksek doz)	Erkek bebekte feminizasyon yapabilir
Penisilamin	Hematolojik ve renal toksisite olasılığı
Fenindion	Hemorajik hastalık (hematom) yapabilir
Tetrasiklinler	Dişlerde diskolorasyon olasılığı
Vitamin A ve D (yüksek doz)	A ve D hipervitaminozu olasılığı

1. Golightly ve Grant, 1986'den alınmıştır.

Antibakteriyel ilaçlardan ampisilin, süt içinde bebeğe geçerek onda diyare ve kandidiyazise neden olabilir. Emziren annenin aldığı sulfonamidler, nitrofurantoin ve dapson bebeklerde (özellikle glukoz–6–fosfat dehidrojenaz enzimi eksikliği varsa) hemolitik anemiye ve kloramfenikol agranulositoza neden olabilir.

Yukarıda belirtildiği gibi pek çok ilaç süt içinde anneden bebeğe geçmekle beraber, süt içinde itrah edilen toplam ilaç miktarı genellikle anneye verilen dozun en fazla %1–2'si kadardır. Süt memede önemli ölçüde depo edilmeksizin emme sırasmda devamlı oluştuğundan, sütteki ilaç konsantrasyonu plazmadaki konsantrasyonu yansıtır; bu nedenle, ilaç aldıktan bir yarılanma–ömrüne eşit bir süre sonra emzirmeye başlayan annenin sütündeki ilaç miktarı yaklaşık yarı yarıya azalır.

YAPAY İTRAH YÖNTEMLERİ

Bu yöntemlerden biri hemodiyalizdir. Akut veya kronik (son dönem) böbrek yetmezliğinde zehirli endojen metabolizma artıklarını vücuttan uzaklaştırmak için kullanılabildiği gibi, bazı maddeler (alkol, metanol, uzun süreli barbitüratlar, aspirin gibi) ile olan akut zehirlenmelerin tedavisi için de kullanılabilir (bkz. 14. Konu). Yöntemin esası, arteriyel kanın, bir kazana (diyaliz kazanı) konulmuş büyük hacimde ve plazmanınkine uyan tür ve konsantrasyonda elektrolit içeren fizyolojik sıvı (diyaliz sıvısı) içinde yüzen **ince selofan boru şebekesi** içinden geçirilmesinden ibarettir. Selofan membran ufak moleküllü maddelerin pasif difüzyonla kandan dışarı çıkışına elverişlidir. Boru şebekesinden geçen kan ven üzerinden vücuda döndürülür.

Hemodiyaliz, aşağıdaki koşullara uyan ilaçlarla olan zehirlenmelerde etkin bir tedavi aracıdır: (i) İlacın plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük olmalıdır (sadece serbest fraksiyon boru dışına çıkıp diyaliz sıvısına geçebilir). (ii) İlaç vücutta dokuya fazla bağlanmamış olmalıdır. (iii) İlacın normal durumdaki eliminasyonu, önemli ölçüde ve değişmeksizin böbreklerden itrah suretiyle olmalıdır (biyotransformasyon suretiyle inaktive edilen ilaçların itrahını artırmada hemodiyaliz başarısız kalır).

Hemodiyalizin farmakoloji bakımından önemli diğer bir yönü, ilaç tedavisi altındaki böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan her bir hemodiyaliz seansının, ilacın **diyalize edilebilirliğine** (diyalizabilitesine) göre, vücuttaki ilaç miktarının az veya çok bir kısmını vücuttan uzaklaştırmasıdır. Bu şekilde vücuttan kaybolan ilaç miktarı hemodiyalizden sonra yerine konulmazsa tedavi bozulmuş olur.

Diğer bir yapay itrah yöntemi, **peritoneal diyaliz**'dir. Periton boşluğu içinden fizyolojik sıvı geçirmek suretiyle yapılır, hemodiyalize oranla klirenste çok daha az bir artma yapar (bkz. 14. Konu). Daha etkin bir yapay itrah yöntemi hemoperfüzyondur (bkz. 14. Konu); ancak kısıtlı ölçüde uygulanabilmektedir.

İLAÇ ELİMİNASYONUNUN KİNETİĞİ

İlaçların eliminasyonu, başta karaciğer olmak üzere çeşitli organ ve dokularda ilacın **inaktif metabolitlere dönüştürülmesi suretiyle** ve/veya **metabolize edilmemiş yani değişmemiş ilaç fraksiyonunun** esas olarak böbreklerden **itrahı (atılması) suretiyle** olur. Bu iki ana eliminasyon şeklinin **göreli önemi ilaca göre değişir.** Şöyle ki: (i) Bazı ilaçlar tamamen veya büyük kısmı itibariyle karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilirler. (ii) Diğer bazıları ise fazla metabolize edilmezler veya hiç metabolize edilmezler; bunlar tamamiyle veya büyük kısmı itibariyle, vücutta değişmemiş olarak böbreklerden (çok az sayıda ilaç için karaciğerden) itrah suretiyle elimine edilirler. (iii) İlaçların büyükçe bir kısmı ise birbirinden fazla farklı olmayan oranlarda hem karaciğerde metabolize edilirler ve hem de kısmen böbreklerden, değişmeden itrah edilirler.

Karaciğer ve böbreklerde **eliminasyonla ilgili ana olaylar:** (i) Karaciğerde ilacın pasif difüzyonla veya aktif transport ya da kolaylaştırılmış difüzyon gibi taşıyıcı–aracılı olaylarla hepatositlerin içine girmeleri ve duruma göre orada metabolize edilmeleri ve/veya safra içine itrah edilmeleri, (ii) Böbreklerde pasif difüzyonla glomerüler filtrasyona veya aktif transport ya da kolaylaştırılmış difüzyonla tübüler salgılanmaya uğramalarıdır.

Pasif difüzyon tamamiyle birinci derece kinetiğine göre meydana gelen bir olaydır. Aktif transport veya kolaylaştırılmış difüzyon gibi olayların ise düşük (aktif transport olayının K_m değerine yani Michaelis-Menten sabitine göre düşük, bkz. 2. Konu) ilaç konsantrasyonlarında pratik olarak birinci derece kinetiğine göre oluştuğu kabul edile-

bilir. İlaçların terapötik dozlarda kullanıldıklarında vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonlar, kendileri ile ilgili adı geçen transport olaylarının veya enzimatik olayların K_m sabitine göre düşüktür. Bütün bu açıklamaların bir sonucu olarak gerek böbrek ve gerekse karaciğerde olan **eliminasyonla ilgili olayların, birinci derece kinetiğine göre meydana geldiği kabul edilebilir** ve bütün bu olaylar tek bir birinci derece kinetiğine indirgenebilirler. Bu nedenledir ki ilaçların çoğunun vücuttaki farmakokinetiğine uyan **iki kompartmanlı kinetik modelde,** eliminasyon olayı üssel (eksponensiyel) niteliktedir ve "log plazma konsantrasyon–zaman" grafiğinde (bkz. 4. Konu, Şekil 4.3) eliminasyon dönemi lineer bir çizgi şeklindedir. Bu çizginin eğiminden hesaplanan β değeri, aşağıda açıklanan total eliminasyon hızı sabitine (k_{el})'ye eşittir.

Total klirens (total vücut klirensi): Çoğu kez olduğu gibi, bir ilaç hem böbreklerden itrah ve hem de karaciğerde metabolizma ve itrah suretiyle vücuttan elimine ediliyorsa:

Total klirens = renal klirens + hepatik klirens

olur.

Total klirens yerine sadece klirens sözcüğü kullanılabilir ve KL (İngilizce metinlerde CL) simgesiyle gösterilir.

İlacın eliminasyon hız sabiti k_{el} çeşitli yerlerde olan itrah ve metabolik değişme olaylarının hız sabitelerinin toplamına eşittir. Bu nedenle çoğu ilaç için:

$k_{el} = k_{it} + k_{met}$ olur (k_{it}, böbrekten itrah ile ilgili hız sabiti ve k_{met} metabolizma hız sabitidir).

Bir ilacm total klirensi, birim zaman zarfında **sanal dağılım hacminin (kan ve diğer vücut sıvılarının) o ilaçtan temizlenen ml sayısı** olarak da tanımlanabilir. Buna göre:

Total klirens = $k_{el} \cdot V_d = k_{it} \cdot V_d + k_{met} \cdot V_d$'dir.

Bir ilacın k_{el} ve V_d değerleri bilindiğinde, onun total klirensi yukarıdaki formülden hesaplanabilir.

Bu saptama, ilacın belirli bir dozda i.v. olarak injeksiyonundan sonra plazma konsantrasyonunun zamana göre seyrini gösteren eğriyi çizmek ve **eğri altında kalan yüzey alanını ölçmek suretiyle** aşağıdaki yaklaşımla da yapılabilir (Şekil 6.2). Vücuttan birim zaman zarfında elimine edilen ilaç miktarı yani ilacm eliminasyon hızı, plazmadaki ilaç konsantrasyonu, ilacın intravenöz verilişinden t süre sonra C_t'ye eşit olduğu bir sırada:

Eliminasyon hızı = klirens. C_t'dir veya klirens yerine $k_{el} \cdot V_d$ değerini koyarak (bkz. s.55):

$= k_{el} \cdot V_d \cdot C_t$ 'dir.

Cebirsel bir terim olan "dt süresi (bkz. Şekil 6.2) içinde elimine edilen ilaç miktarı" ise:

$k_{el} \cdot V_d \cdot C_t \cdot dt$ olur

Elimine edilen tüm ilaç miktarı, dt süreleri zarfında (t=0'dan t = ∞'a kadar) elimine edilen ilaç miktarlarının toplamıdır. Bu, yukarıdaki **matematiksel ifadenin integralini** almak suretiyle bulunur:

Elimine edilen toplam ilaç miktarı = $k_d \cdot V_d \int_{t=0}^{t=\infty} C_t \cdot d_t$

olur.

Elimine edilen toplam ilaç miktarı ilacın dozu kadar (ilacın biyoyararlammmın %100 olması koşuluyla), aksi takdirde Fxdoz kadar) olabileceğinden; yukarıdaki eşitlikte sol taraf doza eşittir. Eşitliği buna göre yeniden yazarsak:

$$\text{Doz} = k_{el} \cdot V_d \int_{t=0}^{t=\infty} C_t \cdot d_t$$

Cebirden bilindiği üzere, $\int_{t=0}^{t=\infty} C_t \cdot d_t$ ifadesi yani

"integrali", plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi altında kalan yüzey alanına eşittir. Bu alana kısaca **eğri altındaki alan** ("area under the curve") **denir** ve **EAA simgesi ile gösterilir.**

O halde: Doz = $k_{el} \cdot V_d \cdot$ (EAA)'dır.

Buna göre: **Total klirens = Doz/EAA'dır.**

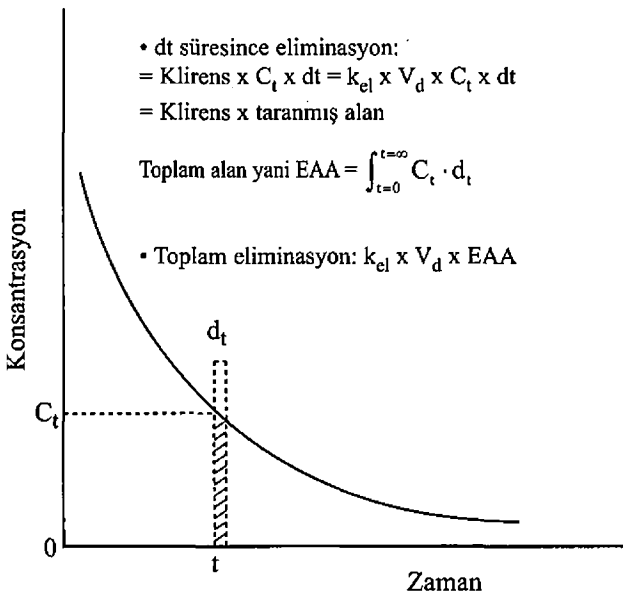
Bir ilacm k_{el} değeri ve k_{it} değeri biliniyorsa, k_{met} (diğer adıyla k_{hep}) değeri hesapla bulunabilir ve ondan ilacın hepatik klirensi (bkz. 5. Konu) hesaplanabilir.

Ayrıca, son denklem EAA ölçümünden hareketle ilacın **sanal dağılım hacminin** hesaplanmasına da olanak verir. Şöyle ki:

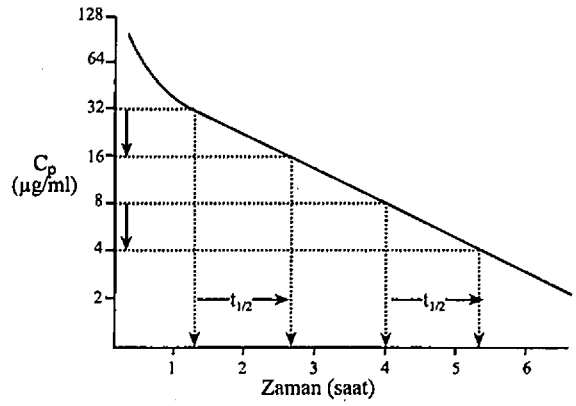
$$V_d = \frac{\text{Doz}}{k_{el} \cdot (\text{EAA})}$$

Sanal dağılım hacminin bu formülle bulunan değeri, 4. Konuda belirtilen formülünden bulunana göre biraz farklıdır. Yukarıda belirtildiği gibi bütün bu denklemler ilacın biyoyararlanımının %100 olması koşulu ile geçerlidir; ilaç %100 (F=1) absorbe edilmiyorsa (F<1) doz yerine F.Doz, örneğin ilacın absorpsiyon oranı %60 ise 0,6xF değeri, konulur (F ile ilgili açıklama için bkz. 3. Konu).

İlaçların eliminasyon yarılanma ömürleri: Bir ilacm yarılanma ömrü ($t_{1/2}$), çeşitli yollardan eliminasyon so-



Şekil 6.2. İlacın i.v. verilişinden sonraki plazma konsantrasyonu–zaman eğrisinin ve d_t süresi boyunca elimine edilen ilaç miktarının (taranmış alan) gösterilişi ve eğrinin altındaki yüzey alanının (EAA'nın) matematiksel olarak hesaplanması.



Şekil 6.3. Logaritmik plazma konsantrasyonunun (Cp) eliminasyon döneminde zamana göre lineer olarak azalması ve yarılanma-ömrünün ($t_{1/2}$) şematik olarak gösterilmesi. İlacın intravenöz uygulandığı ve sistemik iki kompartmanlı modele (bkz. 4. Konu) uyduğu varsayılmıştır. Yarılanma-ömrünün, konsantrasyonun mutlak değerinden bağımsız olduğuna dikkat ediniz.

nucu ilacın plazmadaki konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen süredir (Şekil 6.3). Yukarıda açıklandığı gibi eliminasyon, genellikle birinci derecede kinetiğine göre (üssel/eksponensiyel) olduğundan, yarılanma ömrü, **yarılanması öngörülen başlangıç konsantrasyonundan bağımsızdır.** Örneğin plazmadaki ilaç konsantrasyonu eliminasyon sonucu 4 µg/ml'den 2µg/ml'ye 3 saatte inmişse, 2µg/ml'den 1 µg/ml'ye de 3 saatte iner; böyle bir ilacın yarılanma ömrü 3 saattir.

Yarılanma ömrü: (i) Eliminasyona uğrayacak total ilaç kitlesinin "dağıldığı" sanal hacim (V_d, sanal dağılım hacmi) ile doğru orantılıdır. (ii) İlacın total klirensi ile ters orantılıdır. Nasıl elde edildiği 4. Konuda açıklanan aşağıdaki formül bu iki parametre ile $t_{1/2}$ arasındaki ilişkiyi gösterir:

$$t_{1/2} = 0.693 \cdot \frac{V_d}{\text{total klirens}}$$

İlaçların çoğunun vücuttaki kinetiğine uyan iki kompartmanlı modelde, plazmadaki ilaç konsantrasyonunun logaritmasının zamana göre seyrini gösteren eğrinin (bkz. 4. Konu), **dağılma dönemi (α dönemi)**'nin ve **eliminasyon dönemi (β dönemi)**'nin her biri için *ayrı bir yarılanma ömrü vardır.* Bunlar $t_{1/2\ \alpha}$ ve $t_{1/2\ \beta}$ simgeleri ile gösterilir. Eliminasyon yarılanma ömrünün simgesi olarak, özel durumlar hariç, sadece $t_{1/2}$ simgesi kullanılır ve $t_{1/2\ \beta}$'nin aynısıdır; buna **terminal yarılanma ömrü** adı da verilir.

Az sayıda bazı ilaçların plazma konsantrasyonlarının, MEK (minimum etkin konsantrasyon) düzeyinin altına inmesi, dağılma olayı sonucu olur (redistribüsyon olayı gösteren tiopental ile olduğu gibi); bu durumda ilacın $t_{1/2\ \alpha}$ değeri, kinetik incelemeler açısından, eliminasyon yarılanma ömrüne göre daha fazla önem kazanır.

Bir ilacın kandaki veya plazmadaki konsantrasyonunun **dağılım olayı sonucu azalması**, zamana göre seyri bakımından, eliminasyon sonucu olan azalmaya benzer; ilacın plazma konsantrasyonunun veya kandaki miktarının dağılma sonucu azalması olayına ilacın eliminasyonu değil, **ilacın dispozisyonu** denilir. İlacın plazma düzeyindeki değişmeye yansıması bakımından bir birine benzeyen bu iki olayı birbiriyle karıştırmamak gerekir.

Eliminasyon yarılanma ömrü ile eliminasyon hız sabiti arasındaki ilişki: Eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ile total eliminasyon hız sabiti (k_{el}) arasında aşağıdaki ilişki vardır:

$$t_{1/2} = 0.693/k_{el}$$

Bu formülde pay ve payda 100 ile çarpılırsa eşitlik bozulmaz ve eliminasyon yarılanma ömrü ile %K (100 x k_{el}) yani aşağıda açıklanan yüzde cinsinden k_{el} arasındaki ilişkiyi veren aşağıdaki formül ortaya çıkar:

$$t_{1/2} = 69.3/\%K$$

Eliminasyon hız sabiti (k_{el}) genellikle birden küçük ondalık bir kesirdir ve l/saat veya $saat^{-1}$ olarak birimlendirilir. Bu sabitin 100 ile çarpımı, ilacın vücuttaki miktarının, birinci derece kinetiğine uyarak birim zaman zarfında (örneğin bir saat boyunca) **yüzde kaç oranında azaldığını gösteren sayıyı** verir. Bu sayı %K simgesi ile belirlenir. Örneğin k_{el} değeri 0.15 olarak bulunmuşsa % K = 0.15 x 100 = 15'tir. O halde ilaç saatte %15 oranında vücuttan elimine edilmektedir.

BÖBREK YETMEZLİĞİ DURUMUNDA DOZ AYARLANMASI

Konunun kuramsal temeli

Böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarlaması yapılacak ilaçlar, vücutta fazla metabolizma edilmeyen, büyük kısım itibariyle vücutta değişmeden böbreklerden itrah yoluyla elimine edilen ilaçlardır. Ayarlamadan önce hastada böbrek itrah fonksiyonunun ne kadar azalmış olduğu saptanır. Bu saptama aşağıdaki iki parametreye göre yapılır. -Tahmin edilen ("estimated") kreatinin klirensi (tKL_{kr}) ve tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (tGFH). İlacın dozu, bu parametrelerde meydana gelmiş olan eksilmeye göre doz azaltılmak ve aşağıdaki kriterler dikkate alınmak suretiyle yapılır. Bu parametrelerin nasıl ölçüleceği aşağıda açıklanmıştır.

Kreatinin klirensinin (KL_{kr}) ölçülmesi ve klinik yorumu

Hastaların bu değerleri (KL_{kr}), yukarıda kısaca değinildiği gibi, genellikle doğrudan doğruya saptanmaz; hastanın serum kreatinin konsantrasyonu ölçülür ve insanda kreatinin klirensi (ml/dak) ile serum kreatinin konsantrasyonu (mg/100 ml) arasındaki ilişkiyi erkekler ve kadınlar için gösteren grafiklerden veya formüllerden **kreatinin klirensi (KL_{kr}) dolaylı olarak bulunur.** Böbrek fonksiyonu normal olan bir erişkinde kreatinin klirensi 100–130 ml/dak'dır. İnsanın kreatinin klirensi, normal durumda yaş ve vücut ağırlığına göre değişme gösterir. Burada sözü edilen vücut ağırlığı, kreatinin vücuttaki başta gelen kaynağı olan çizgili kas kitlesini en iyi şekilde yansıtan **yağsız veya ideal vücut ağırlığı (İVA)** (bkz. 10. Konu) olarak algılanmalıdır.

Kişinin, serum kreatinin konsantrasyonu ve İVA'sına göre **KL_{kr} değerinin hesaplanması** aşağıdaki Cockcroft ve Gault formülüne göre, **"tahmin edilen kreatinin klirensi" (tKL_{kr})** olarak ölçülür (Kayaalp, 2011):

$$tKL_{kr}\ (\text{ml/dakika}) = \frac{[(140\text{-yaş}) \times \text{İVA} \times \text{katsayı}]}{\text{serum kreatinin düzeyi}}$$

Bu formüle yaş, yıl olarak; İVA kg olarak; serum kreatinin düzeyi mmol/litre olarak sokulur ve katsayı erkeklerde 1.23, kadınlarda 1.04'tür.

Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) Çalışma Grubuna göre **tGFH** serum kreatinin konsantrasyonu (SK, mg/100 ml) ve yaş girilerek **aşağıdaki formüle göre hesaplanır** (Levey ve diğ., 1999):

$$tGFH = 186 \times SK^{-1.154} \times Yaş^{-0,203}$$

Bulunan değer kadınlarda 0.72 ile çarpılır. SK mmol/litre olarak girilecekse formülde 186 yerine 32788 konulur.

Bulunan değer 1.73'e bölünerek vücut yüzey alanına (1.73 m^2) göre normalize edilmiş tGFH bulunur ve "tGFH / 1.73" şeklinde gösterilir.

Böbrek yetmezliğinin derecesi, normalize edilmiş tGFH'ye göre aşağıdaki listeye dayanarak değerlendirilebilir:

Yetmezlik derecesi	tGFH ml/dak/1.73m^2
Normal (Evre 1)	90 < (diğer bir böbrek hasarı kanıtı ile birlikte)
Hafif (Evre 2)	60-89 (diğer bir böbrek hasarı kanıtı ile birlikte)
Orta (Evre 3)	30-59
Ağır (Evre 4)	15-28
Kalıcı böbrek yetmezliği	15 >

Böbrek bozukluklarında böbrek fonksiyonunu durumu tKL_{kr}'ye göre aşağıdaki listeye göre de değerlendirilebilir.

Böbrek fonksiyonunun durumu	Kreatinin klirensi (ml/dak)
Hafif bozukluk	80–51
Orta bozukluk	50–10
Ağır bozukluk	10>
Fonksiyon durmuş	2>

Böbrek bozukluklarında doz ayarlanmasının önemi ve gerekliliği, eliminasyonun görece az bir kısmının böbreklerden atılma suretiyle olduğu ilaçlar ve yan tesirleri hafif ve dozdan bağımsız olan ilaçlar için görece düşüktür. Böbreğin itrah fonksiyonu yaşla azaldığından söz konusu ayarlama yaşlılarda önem kazanır. Yaşlılarda böbrek itrah fonksiyonunu doğal olarak azalması yanında, böbrek fonksiyonunu azaltan böbrek hastalıklarının bulunma olasılığı artar. Yaşlılarda gelişen böbrek itrah fonksiyonundaki azalma, vücutta kreatinin oluşmasının ana kaynağı olan çizgili kas kitlesinin ufalması nedeniyle serum kreatinin konsantrasyonunundaki artma üzerine tam olarak yansıyamayabilir. Bu nedenle yaşlılara reçete yazarken onlarda hafif bir böbrek yetmezliği olduğunun kabul edilmesi ihtiyatlı bir yaklaşım olur. Vücut ağırlığı normal aralığın uçlarında olan yani vücut kitle indeksi (VKİ) 18.5 kg/m^2'den küçük ve 30 kg/m^2'de büyük olan hastalarda da söz konusu doz ayarlamasının önemi artar. İlacın terapötik indeksinin (toksik doz/terapötik doz oranının) düşük olması da ayarlamanın önemini artırır. Nefrotoksik ilaçların doz ayarlanmadığı takdirde böbrek bozukluğu olanlarda yaratacağı olumsuz sonuçlar daha ağır olduğu için, eğer alternatifleri varsa, böbrek bozukluğu olan hastalarda onlar yerine böbreklerden atılma oranı düşük olan ilaçlar kullanılmalı veya onların dozları sıkı ayarlanmalı ya da onlar hiç kullanılmamalıdır.

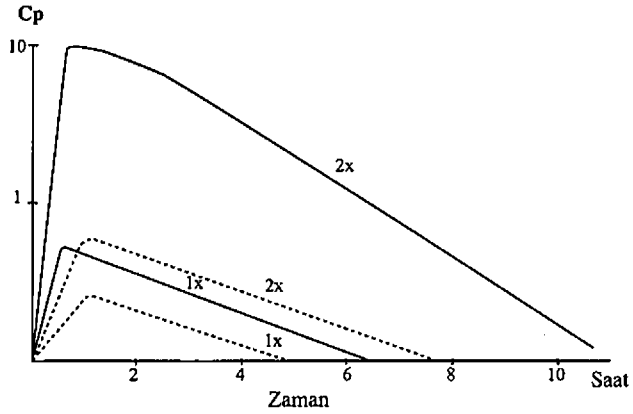
Etkililiğinin ve toksisitesinin plazma ilaç konsantrasyonuna yakından bağlı olduğu bilinen ilaçları uzun süre kullanırken, tavsiye edilen doz şeması tedavinin başlangıcındaki doz için yol gösterici olarak işe yarar, sonraki dozlar alınan yanıta veya ölçülen plazma konsantrasyonuna göre ayarlanır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda gerekirse **terapötik ilaç izleme** (Tİİ/TDM, therapeutic drug monitoring) **programı** uygulanabilir.

İlaç uzun süreli kullanılacaksa başlangıçta birkaç gün boyunca verilen dozlar böbrek yetmezlikli hastalarda plazma ilaç düzeyini etkili *kararlı durum* ("steady state") düzeyine çıkarmaz, ilaç daha uzun bir süre uygulamaya devam edildikten sonra bu düzeye ulaşır. Bu süre kural olarak ilacın eliminasyon yarılanma ömrünün 5 katına eşit bir süredir. Birçok ilacın böbrek yetmezliğinde eliminasyon yarılanma ömrü uzadığından, bu hastalarda etkili düzeye ulaşma, böbrek fonksiyonu normal olan hastalardakinden daha uzun süre alır. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu normal hastalarda tedavi başlangıcında yükleme dozunda (bkz. 7. Konu) verilmeyen bir ilaç, **böbrek yetmezliği olan bir hastada etkisinin gecikmeden başlaması için bu hastalarda yükleme dozunda verilir.** Bu doz ilacın tedavinin başında tavsiye edilen başlangıç dozu olabilir ve daha sonraki azaltılması genellikle gerekmez, ancak başlangıç dozundan sonra gelen idame dozu yukarıdaki esaslara göre azaltılır.

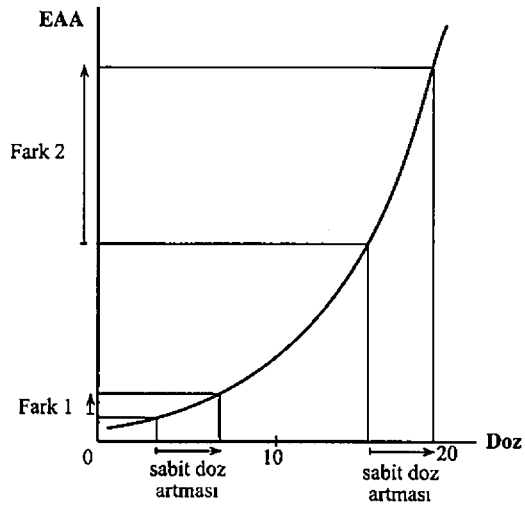
Böbrek işlevi, tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı, tGFH (eGFR, estimated glomerülar filtration rate) **ile de değerlendirilebilir.** Sözü edilen iki parametre (tKL_{kr} ve tGFH) böbrek bozukluklarında böbrek işlevindeki azalmayı değerlendirmek için kabaca birbirinin yerini tutabilir.

DOZA–BAĞIMLI KİNETİK (NON–LİNEER KİNETİK)

İlaçların absorpsiyonu, dağılımı, itrahı ve kendilerini metabolize eden hücrelere girmeleri gibi farmakokinetik olaylar, genellikle pasif difüzyonla **birinci derece kinetiğine (dozdan bağımsız kinetiğe) göre** meydana gelir. Ancak **bazı ilaçlar** barsaktan absorpsiyon, plazmada ve dokuda dağılım, karaciğer hücresine girip metabolize edilme, oradan safraya itrah ve böbrekten salgılanma gibi olaylar sırasında **protein moleküllerine** (transportör proteini veya plazma proteinleri ya da enzimler gibi) **bağlanmak zorundadır.** Protein molekülleri üzerinde kısıtlı sayıda bağlanma noktaları bulunduğundan, sözkonusu olaylar **doyurulabilir niteliktedir.** Yükselen ilaç konsantrasyonu belirli bir sınıra **(doygunluk sınırına)** eriştikten sonra olayın hızı sabit duruma gelir. Çünkü vücuda giren ilaç miktarının ve ona uyan plazma konsantrasyonunun artması, ilaç–protein etkileşmesine dayanan ve ilacın plazmadaki konsantrasyon düzeyini azaltmaya çalışan **olayların** (karaciğerde metabolize edilerek inaktive edilme, idrara veya safraya aktif transport ile salgılanma gibi) **hızını artık hiç artırmaz;** bunun sonucu olarak vücuda giren ilaç miktarının artması plazma ilaç konsantrasyonunda Şekil 6.4'te gösterildiği gibi daha fazla ve daha uzun süreli veya Şekil 6.5'te



Şekil 6.4. Karaciğerde metabolize edilmesi bakımından terapötik doz aralığında doza-bağımlı (non-lineer) kinetik gösteren ve göstermeyen ilaçların dozları iki katına çıkarıldığında plazma konsantrasyon–zaman eğrisinde meydana gelen değişmenin şematik olarak gösterilişi.
——— Doza–bağımlı kinetik gösteren ilaç.
—— Doza–bağımlı kinetik göstermeyen ilaç.



Şekil 6.5. Bundan önceki şekilde olduğu gibi karaciğerde metabolize edilmesi bağlamında terapötik doz aralığında doza-bağımlı (non-lineer) kinetik gösteren bir ilacın dozundaki **sabit (aynı) artmanın** düşük doz durumunda ve yüksek doz (karaciğer enziminin doyurulmuş olması) durumunda o ilaca ait eğri-altındaki alanda (EAA'da), başka bir deyişle biyoyararlanımda (fark 1 ve fark 2) farklı boyutta artma yapması (Lineer kinetik gösteren bir ilaç için eğri düz çizgi şeklinde olacaktı ve dozdaki sabit artma EA-A' da sabit bir artma yapacaktı). Soldaki durumda metabolize eden enzimin doyurulmadığı, sağdakinde ise doyurulduğu varsayılmıştır.

gösterildiği gibi ilacın eğri altındaki alanında, dolayısıyla plazma konsantrasyonunda daha dik bir yükselme yapar.

Non-lineer kinetiğe neden olan olaylardan altısı Tablo 6.3'te ilaç örnekleri ile birlikte gösterilmiş ve bunlardan bazıları aşağıda açıklanmıştır.

Bazı ilaçların barsaktan absorpsiyonunda, absorpsiyon yapan barsak segmentinin absorbe etme kapasitesinin kısıtlı olması veya absorpsiyonun taşıyıcı–aracılı transport olayları ile olması ya da ilacm dissolüsyon oranının ya da dissolüsyon hızının düşük olması gibi etkenler, absorpsiyon ile ilgili non–lineer kinetiğe yol açarlar (klorotiazid, B_{12} vitamini ve demir tuzları ile olduğu gibi). Bu durumda dozun artması ilacın vücuda girişini (biyoyararlanımını) artırmaz ve biyoyararlanım oranını düşürür ve plazma ilaç düzeyini artırmaz.

Öte yandan karaciğerdeki ilaç metabolizmasının doyurulması ilk geçişte eliminasyona uğrayan ilaçların sistemik biyoyararlanımını artırır. Böyle bir ilacın artan dozlarda verilmesi ile her doz için plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi çizilir ve eğri altında kalan alan EAA hesaplanırsa ilacın doz-EAA ilişkisini gösteren eğrinin doğru çizgi şeklinde değil, hiperbol-benzeri bir eğri şeklinde olduğu görülür (Şekil 6.5). Bu eğrinin düşük dozlara ve yüksek dozlara uyan kısımlarında dozdaki sabit bir artma EAA'da farklı oranda artma yapar. Yüksek dozlarda, dozdaki aynı miktarda artma, EAA'da, düşük dozlarda yaptığından çok daha fazla artma yapar.

Non-lineer kinetiğin vücuttaki ilaç düzeyine ve plazma ilaç konsantrasyonuna yansıması, bu tür kinetiğe yol açan farmakokinetik olayın **ilaç absorpsiyonu** veya **eliminasyonu ile ilişkili olmasına göre farklı yönlerde olur.** Olay absorpsiyonla ilişkili ise ilaç dozunun artması, vücuda ilaç girişindeki artmayı azaltır, olay eliminasyonla özellikle karaciğerden ilk geçişle ilgili ise doz artması Şekil 6.5'te açıklandığı gibi, vücuttaki ilaç düzeyini doz artmasından beklenene göre daha fazla artırır.

Dozun artması ile ilacın uğradığı farmakokinetik olayın hızı ve boyutundaki değişmeler arasındaki lineer ilişkinin, olayın doygunluğa erişmesi sonucu kaybolmasına,

TABLO 6.3
Non–lineer ilaç metabolizmasının ve itrahının nedenleri ve terapötik doz aralığında bu durumu gösteren ilaç örnekleri

Neden	Örnekler
1. Absorpsiyon ile ilgili olaylar (taşıyıcı–aracılı transportla absorpsiyon, dissolüsyon hızı düşüklüğü)	Demir, kalsiyum, B_{12} vitamini, klorotiazid
2. Metabolizma ile ilgili olaylar	
– enzimin doyurulması	Fenitoin, teofilin, alkol
– kofaktör sağlanmasında kısıtlılık	Salisilamid
– son ürün tarafından inhibisyon	Lidokain
3. Enzim indüksiyonu	Karbamazepin
4. Plazma proteinine bağlanmanın doygunluğa erişmesi	Prednizolon, kinidin, dizopiramid
5. Karaciğer kan akımının ilaç tarafından azaltılması	Propranolol
6. Renal salgılanmanın doygunluğa erişmesi	Penisilin G, eritromisin, probenesid, metotreksat

başka bir deyişle non–lineer hale gelmesine **non–lineer veya doza-bağımlı kinetik denir.**

Sadece plazma proteinlerine bağlanmanın doyurulması sözkonusu ise, artan ilaç miktarı, plazmadaki serbest ilaç fraksiyonu konsantrasyonunu orantısız bir şekilde artırır. Ancak bu durum pasif difüzyonla elimine edilen bir ilacın klirensini (ve eliminasyon hızını) ve bazen de sanal dağılım hacmini (V_d'yi) artırdığından genellikle eliminasyon yarılanma-ömrünü ($t_{1/2}$'yi) artırmaz.

İlaç, kendini yıkan enzimi indükliyorsa bu durum da non-lineer kinetiğe yol açar. Şöyle ki ilaç dozunun artması, indüksiyon hızını da artırdığından, ilacın plazma konsantrasyonunun artmasını negatif olarak etkiler; dozun artması plazma ilaç konsantrasyonunda giderek azalan bir oranda artma yapar.

Şurası da belirtilmelidir ki ilaçlar olağan tedavi dozlarında verildiklerinde, **yukarıda sayılan mekanizmalar ilaçların çoğu için doyma noktasından uzaktır ve birinci derece kinetiğine uyarlar;** bu nedenle eliminasyon hızları, plazmadaki konsantrasyon ile orantılı (lineer) olarak artar. Bu aralık içinde ilaç dozu hangi oranda artarsa bu dozlarla ilgili EAA'lar (ve C_{maks}*) aynı oranda artar yani doz ile EAA veya C_{maks} arasında **oransal** ("proportional") **ilişki vardır.** Onun için non–lineer kinetik, ilaçların terapötik doz aralığı içinde verilmesi halinde seyrek görülen bir durumdur. Fakat aşırı doz halinde bu tür kinetik gösteren ilaçların sayısı artar.

Az sayıdaki bazı ilaçlar için eliminasyon ile ilgili proçeslerin doygunluğa erişmesi olayı, terapötik dozlarla plazmada oluşan konsantrasyon aralığında meydana gelir. Bu ilaçların örnekleri arasında fenitoin, dikumarol, lidokain, karbamazepin, prednizolon, teofilin, alkol, probenesid, metotreksat, propranolol (oral dozda) ve salisilatlar (artrit veya romatik ateş tedavisinde kullanılan yüksek dozda) bulunur. Bunların dozlarının artırılması dikkatli bir şekilde ve klinik yanıt veya plazma ilaç konsantrasyonu ölçümü izlenerek yapılmalıdır. Doza–bağımlı kinetik akut zehirlenmelerin oluşumunda rol oynar ve zehirlenme hallerinde etki şiddetinin aşırı derecede artmasına ve ilacın eliminasyon yarılanma ömrünün (dolayısıyla vücutta kalma süresinin), aşağıda değinildiği gibi aşırı derecede uzun olmasına yol açar.

Pasif difüzyonla olan eliminasyon olaylarında dozun, dolayısıyla vücuttaki ilaç miktarının artması, $t_{1/2}$'yi artırmadığı halde, doyurulabilir nitelikteki olaylarla elimine edilen ilaçların $t_{1/2}$'sini artırır. Bunun artırmasının bir örneği aspirindir. Bu ilaç ağız yolundan 300 mg dozunda verildiğinde eliminasyon yarılanma ömrü 3 saat kadar olduğu halde 10 g dozunda alındığında 19 saatir.

* Cmaks, doruk (maksimum) konsantrasyon (bkz. 7. Konu)

7. Konu
DOZ-KONSANTRASYON-ETKİ İLİŞKİSİ

Genel kavram olarak tesir ve etki.
I. Doz-Konsantrasyon İlişkisi
A.İlacın Tek Doz Verilmesi Durumunda Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi • İlacın tek dozda oral veya doku içine verilmesi durumunda plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin analizi • B. Yinelenen Dozların Verilmesi Durumunda Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi • Yinelenen İlaç verilişine ait önemli parametreler • 1. Kararlı durumdaki (plato) konsantrasyon • 2. Kararlı durumdaki konsantrasyona erişme hızı (birikme hızı) • Yükleme Dozu • C. İlacın İntravenöz İnfüzyonla Verilmesi Durumunda Plazma Konsantrasyonu •
II. Doz-Etki ve Konsantrasyon-Etki İlişkileri
Dozun veya Konsantrasyonun Etki ile İlişkisinin Kantitatif İncelenmesi • Kademeli Doz-Etki İlişkisi • Kuvantal Doz-Etki İlişkisi • Doz-Etki İlişkilerine Dayanarak İlacın Gücünün ve Etki Maksimumunun (Etkililiğinin) Değerlendirilmesi • İlacın Minimum Etkin Konsantrasyonu, Etki Derecesi ve Seçiciliği • Etki Süresi ile Doz Arasındaki İlişki

Genel kavram olarak tesir ve etki

Etki ve tesir dilimizde eş anlamlı olarak kullanılır; ancak farmakolojide ilacın etkisi (action) ve tesiri (effect), birbiri ile ile yakından ilişki ve çakışıklık göstermekle beraber, tanım gereği birbirinden ayırt edilmelidir. Batı dillerinde bu iki kavram için yukarıda gösterildiği gibi ayrı sözcükler kullanılır. Böylece Türkçedeki yan *tesir* deyimi için "side action" denilmez, "side effect" denilir. Ne yazık ki Türkçede tesiri, dilimize çevirirken etki diye kısıtladığımız yan etki denilir ve bu kavramsal bakımdan hatalıdır. Etki, ilacın esas olarak, hücre, doku ve organ (özellikle izole organ) gibi görece yalın sistemlerin işlevinde, genellikle direkt olarak oluşturduğu temel nitelikte olan ve dışarıdan bakıldığında tek başına genellikle farkedilmeyen değişiklikleri gösterir. Örneğin bir ilacın ciltteki damar ağını genişletmesi sonucu dışarıdan görülen kızarma bir tesirdir. Altta yatan etki olan genişlemiş damar ağını gözle göremeyiz. Tesir ise, ilaca bağlı olarak vücuttaki bir organda veya tüm organizma (hasta, sağlam insan, deney hayvanı gibi) üzerinde meydana gelen ve dışardan gözle doğrudan doğruya görülebilen ya da basit inceleme veya ölçüm yöntemleri ile (kan basıncı ölçülmesi gibi) izlenebilen değişikliklerdir. Tesir, genellikle, aynı zamanda oluşan birden fazla etkinin cebirsel toplamı olarak ortaya çıkan bir olay şeklinde yorumlanabilecek bir değişikliktir. Örneğin, antihipertansif bir ilaç ile tedavi edilen hastada meydana gelen arteriyel kan basıncı düşmesi ve ortostatik hipotansiyon bir tesirdir ve ilacın yaptığı arteriyoler vazodilatasyon, venüllerin vazodilatasyonu ve kalp debisinin düşmesi gibi etkilere bağlı olabilir; bunlar damar düz kasının direkt olarak gevşetilmesi, damarlar ve kalp üzerindeki sempatik tonusun azaltılması, kalbe kan dönüşünün azaltılması gibi altta-yatan, temel nitelikteki etkilere bağlıdır. İlacın yaptığı değişikliğin etki tanımına mı yoksa tesir tanımına mı gireceğine karar vermek, bazı durumlarda zordur. Bu nedenle ilaçla ilgili çevrelerde bu iki terim birbirinin yerine bazen fark gözetmeden kullanılır. Hem etki ve hem de tesir kavramını içine alan bir terim yanıt'tır.

İlaçla tedavi sırasında hastada meydana gelen, istenmiyen değişiklikler, özellikleri bakımından, etkiden ziyade, tesir kavramına uyarlar; bu nedenle bu tür yanıtlara yan etki değil, yan tesir denilmesi gerekir. Aşağıda ilacın organizmada oluşturduğu yanıt ile ilgili anlatımlar etki üzerinden sunulmuşlardır; bu anlatımlar, etki ile tesirin yakın ilişkisi ve içiçe oluşu nedeniyle genellikle tesir için de geçerlidirler.

Bu konunun birinci bölümünde doz–konsantrasyon ilişkisine ve ikinci bölümünde doz veya konsantrasyonla etki arasındaki ilişkiye ve ayrıca bu ilişkiye dayanarak ilacın etki gücünün, etkililiğinin (efikasitesinin) ve seçiciliğinin (selektifliğinin) değerlendirilmesine değinilmiştir.

I. Doz–Konsantrasyon İlişkisi

İlaçların etki oluşturabilmeleri için vücuttaki etki yerinde belirli bir minimum konsantrasyonun üstünde bulunmalarının gerektiği daha önce belirtilmişti. Konsantrasyon bu değerin altına düştüğünde etki ortadan kalkar. İlacın dozu giderek artırılırsa, etki doza—bağımlı olarak artar; konsantrasyon belirli bir sınıra ulaştığında, etki maksimuma erişir. Konsantrasyonun bu sınırın üzerine çıkması, etkide artık daha fazla bir artmaya neden olmaz. Bu sınırın altında ilacın etki şiddeti, etki yerindeki konsantrasyonu ile orantılıdır. İlacın dozu o şekilde ayarlanmalıdır ki ilaç etki yerinde yeterli bir süre optimal konsantrasyon aralığında bulunsun.

Plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi: İlaç verildikten sonra, uygun bir venden belirli aralarla (örneğin 5, 15, 30, 60 dakika, 2, 3, 5, 10, 18, 24, 36 ve 48 saat sonra) kan numunesi alarak ilacın belirli zamanlarda plazmadaki konsantrasyonunu ölçmek mümkündür. Bu şekilde yapılan inceleme ile elde edilen değerler, dikey eksende plazmadaki ilaç konsantrasyonunu, yatay eksende ise ilacın verilişinden (t =0) itibaren geçen zamanı gösterecek şekilde grafiklenirse bunların aralarını birleştirmek suretiyle ya da özel bir bilgisayar programıyla bu noktalara en iyi uyan eğriyi belirlemek suretiyle bir eğri çizilebilir. Bu eğriye **plazma konsantrasyonu – zaman eğrisi** denilir. Eğer plazmadaki konsantrasyon ile değil de serum ya da kandaki konsantrasyon ile eğri çizilirse, eğrinin adı sırasiyle serum konsantrasyonu – zaman eğrisi ve kan konsantrasyonu – zaman eğrisi olur. Bu eğriler arasında esas bakımından kalitatitif bir fark yoktur. Bu nedenle aşağıda bunlardan biri için söylenilenler genellikle diğerleri için de geçerlidir.

İlacm **plazmadaki konsantrasyonunun zamana göre seyrini** veya başka bir deyimle **konsantrasyon profilini** gösteren söz konusu **eğrinin şekli** esas olarak: (i) ilacm tek doz halinde verilmesine veya (ii) uzun süren tedavide olduğu şekilde, sabit aralarla yinelenen dozlar halinde ve-

rilmesine göre ve ayrıca (iii) ilacın veriliş yoluna ve dozuna göre değişir. Tek doz halinde verilişte en önemli değişiklik i.v. injeksiyon ile diğer veriliş şekilleri arasında görülür. Ayrıca i.v. verilişte, i.v. injeksiyon (bolus injeksiyon) ile i.v. infüzyon farklı biçimde plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi oluşturur.

A. İLACIN TEK DOZ VERİLMESİ DURUMUNDA PLAZMA KONSANTRASYONU–ZAMAN EĞRİSİ

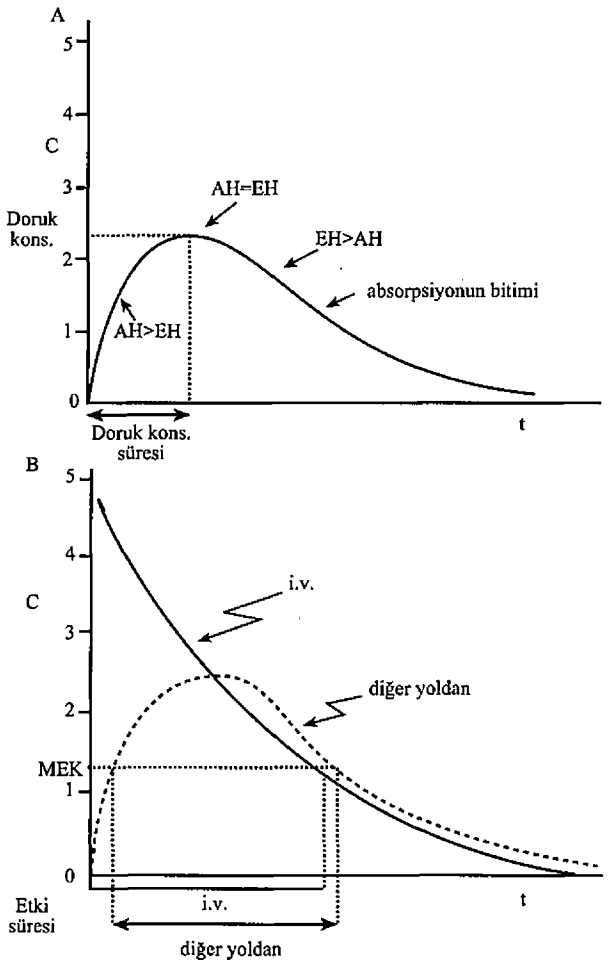
İlacın tek doz halinde **intravenöz injeksiyonla verilmesi** halinde plazma konsantrasyonu başlangıçta en yüksek düzeydedir, sonra konsantrasyon üssel (eksponensiyel) olarak azalır. En basit yaklaşımla ilacın vücutta tek bir kompartmanda dağıldığı ve dispozisyonunun (dağılım+eliminasyon) lineer kinetik gösterdiği varsayılırsa **plazma konsantrasyonunun zamana göre seyri** aşağıdaki denkleme uyar:

$$C_p^t = e^{-k_{el} \cdot t}$$

Burada C_p^t, injeksiyondan sonraki ilerleyen t süreleri sonundaki plazma ilaç konsantrasyonudur ve k_{el}, eliminasyon, daha doğrusu dispozisyon (deyim için bkz. 39. sayfa), hız sabitidir. Denkleme doğal logaritmik (ln) dönüştürme uygulanırsa:

$$\ln C_p^t = -k_{el} \cdot t$$

eşitliği elde edilir. Bu duruma göre C_p^t nin yarı-logaritmik grafiği* inici düz çizgi şeklindedir ve çizginin eğimi k_{el}'e eşittir. Grafik aritmik skalaya göre çizilirse Şekil 7.1B'de gösterilen (kesiksiz çizgi) hiperbolik eğri elde edilir.



Şekil 7.1. A. Oral veya doku içine ilaç verilişinde plazma konsantrasyonu–zaman eğrisinde (konsantrasyon profilinde), absorpsiyon (AH) ve eliminasyon (EH) hızlarının karşılaştırılması. **B.** i.v. yoldan ve oral yoldan ilaç verilişinde plazma konsantrasyonu–zaman eğrisinden etki süresinin bulunması.

İlaç doku içine (örneğin kas içine) injekte edilirse veya ağız yolundan verilirse ilaç verildiği anda ve ondan sonraki birkaç dakika, plazmadaki ilaç konsantrasyonu sıfırdır ya da kullanılan nicel analiz yönteminin duyarlık sınırı (niceleme alt sınırı) altında kaldığı için sıfır sayılır. Absorpsiyon ilerledikçe konsantrasyon yükselir ve nihayet bir maksimum (doruk) değere erişir. Bundan sonra konsantrasyon giderek azalmaya başlar. Elde edilen eğrinin (Şekil 7.1.A) çıkıcı kısmında "absorpsiyon hızı > eliminasyon hızı"'dır. Doruk noktasında bu iki olayın hızı birbirine kısa bir süre eşit olur. Eğrinin inici kısmında ise "eliminasyon hızı > absorpsiyon hızı"'dır.

Şurası da belirtilmelidir ki eliminasyon, ilaç kanda belirir belirmez başlar ve bu nedenle eğrinin çıkıcı fazına denk gelen süre zarfında bir yandan absorpsiyon olurken, diğer yandan eliminasyon da olmaktadır. İnici faza rastlayan süre zarfında absorpsiyon herhangi bir anda biter ve eliminasyon, tek başına görece uzun bir süre daha devam eder.

İlacın uygulama yerinden absorpsiyonu ve vücuttan eliminasyonu genellikle basit difüzyonla yani birinci derece kinetiğine göre üssel bir şekilde olur. Bu nedenle ilacın plazmadaki konsantrasyonunun veya vücuttaki miktarının zamana göre seyri, **üssel bir artma ile üssel bir azalmanın cebirsel toplamı şeklinde** düşünülebilir. Söz konusu farmakokinetik durum, nükleer fizikte ana radyoaktif maddeden üssel bir şekilde oluşan ve gene üssel şekilde ikinci bir ara–ürüne dönüşen radyoaktif ara–ürünün (sister nuclide) durumuna benzer. Fizikte böyle bir ara–ürünün miktarının veya solüsyondaki konsantrasyonunun zamana göre seyri için ortaya atılan **Bateman fonksiyonu veya denklemi** ana hatları ile sözkonusu farmakokinetik durumda da geçerlidir. Bu nedenle Şekil 7.1 A ve B'de oral veya doku içine ilaç verilişine ait plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi Bateman fonksiyonunun eğrisine yakın benzerlik gösterir. Hem oluşumu ve hem de kaybolması üssel şekilde olan diğer bazı farmakokinetik parametrelerin zamana göre değişimi de genelde Bateman fonksiyonuna uyar. Bu konuya Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde daha ayrıntılı değinilmiştir (bkz. s. 162).

İlaç oral ya da damar-dışı diğer yollardan (kas-içi veya cilt-altı gibi) tek doz halinde verildiğinde **plazma ilaç konsantrasyonunun (C_p^t) zamana göre yukarıda betimlenen seyri,** aşağıdaki denkleme uyar:

* Dikey eksende logaritmik skalada konsantrasyonu, başka bir deyişle konsantrasyonun logaritmik değerini ve yatay eksendeki aritmetik skalada zamanı (süreyi) göstermek suretiyle çizilen grafik.

$$C_p^t = \frac{F \cdot Doz \cdot k_a}{V_d (k_a - k_{el})} \left(e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t} \right)$$

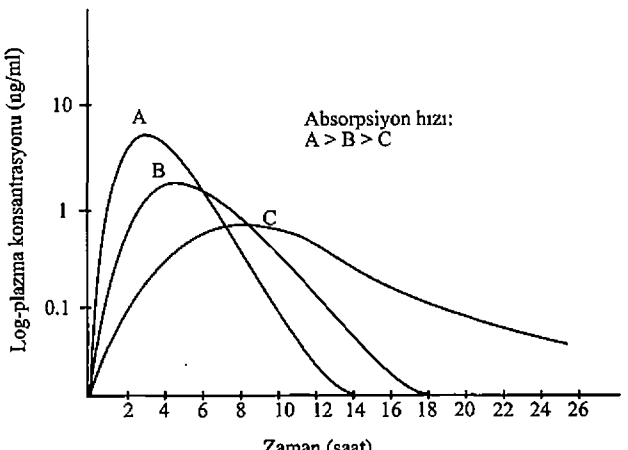
Burada, k_a: absorpsiyon (emilim) hız sabiti, k_{el}: eliminasyon hız sabiti, F: biyoyararlanım oranı (bkz. 3. Konu) ve V_d: sanal dağılım hacmidir.

Yukarıdaki denklemde parantez dışında kalan baştaki kesir belirli bir ilaç verilen belirli bir kişide sabit bir değerdir ve A simgesiyle gösterilir: $A=F.Doz.k_a/V_d(k_a-k_{el})$

Damar-dışı yollardan ilaç verildiğinde plazma-konsantrasyonu-zaman profilinin aritmetik skalada grafiği çizilirse yukarıda betimlenen ve Şekil 7.1 A ve B'de gösterilen asimetrik parabolumsu bir eğri elde edilir. Profil yarı-logaritmik biçimde grafiklenirse Şekil 7.3'te gösterilene benzeyen bir eğri elde edilir. Bu eğrinin inici kısmı (eliminasyon dönemi) doğru çizgi şeklindedir.

Gastrointestinal kanaldan veya doku içinden (örneğin i.m. verilişte) absorpsiyon hız sabiti (k_a) ile plazma (santral kompartman)'dan eliminasyonun hız sabiti (k_{el}) arasındaki orana göre plazma konsantrasyon eğrisinin şekli farklı olur. k_a, k_e'ye göre ne kadar büyükse (k_a genellikle k_{el}'den 5 kez veya daha büyüktür), çıkıcı fazın eğimi o kadar yüksek olur ve doruk düzeye o kadar çabuk erişilir. k_a, k_e'den küçükse eğri yatıklaşır ve doruk konsantrasyon azalır.

Plazma konsantrasyonu–zaman eğrilerinin kantitatif olarak değerlendirilmelerinde ve karşılaştırılmalarında farmakokinetik ve biyofarmasötik bakımından önemli olan **üç parametre** vardır: **(i) Doruk (maksimum) konsantrasyon** değeri (C_{maks}), (ii) **Doruk süresi** (ilaç verilişinden (daha doğrusu absorpsiyonun başlamasından) itibaren konsantrasyonun doruğa erişmesi için geçen süre, t_{maks}) ve (iii) Eğri altındaki alanın yüzölçümü* (**EAA** değeri)'dir.



Şekil 7.2. Absorpsiyon hızının ilacın doruk konsantrasyonuna ve etki süresine etkisi. İlaçlarının, dağılım hacmi ve klerensinin aynı olduğu ve aynı dozda verildiği kabul edilmiştir. A ilacı i.m., B ilacı oral yoldan hızlı salımlı ve C ilacı yavaş salımlı farmasötik şekilde ağızdan verilmiştir.

* "Eğri altındaki alan" / "area under the curve (AUC).

Doruk konsantrasyon ve doruk süresi: Doruk konsantrasyon, ilacın etki şiddetinin maksimumu ve doruk süresi ilacın verilmesinden sonra etki şiddetinin maksimuma ulaşması için geçecek süre olarak tanımlanır.

Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin, doruk düzeye eriştiği zaman noktasında, yukarıda değinildiği gibi, absorpsiyon hızı ile eliminasyon hızı kısa bir süre için birbirine eşit olur.

Yukarıdaki C_p^t denkleminden **plazma konsantrasyonunun değişme hızı (dC/dt)** iki tarafın türevini alarak elde edilen aşağıdaki denklemle hesaplanabilir:

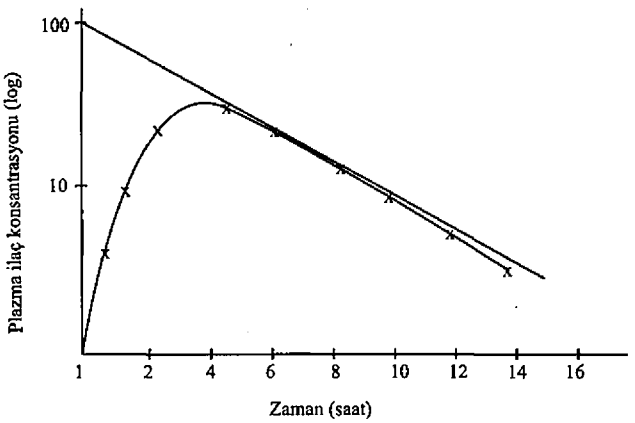
$(dC/dt)=[\ln A+\ln(-k_{el}.e^{-k_{el}.t})]-[\ln A+\ln(k_a.e^{-k_a.t})]$

$dC/dt=0$ olduğunda $t=t_{maks}$ olur ve denklemin sağ tarafındaki ifadenin eksi işareti ile ayrılmış iki ögesi eşitlenmiş olur. Bu eşitlikten lnA'yı iki taraftan kaldırdıktan sonra denklemi t'ye göre yeniden düzenlersek **t_{maks} hesaplamasına** yarayan aşağıdaki denklem elde edilir:

$$t_{maks} = \frac{1}{k_a - k_{el}} \cdot \ln\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)$$

Denklemden anlaşılacağı üzere t_{maks}, sadece ka'ya (dolayısıyla absorpsiyon hızına) değil, fakat aynı zamanda k_{el}'e (dolayısıyla eliminasyon hızına) bağımlı bir parametredir. İlacın eliminasyon hızı değişmediği sürece absorpsiyon hızının artması (denklemde logaritmik parametreden çok, başlangıçtaki logaritmik olmayan ifade sonucu etkilediğinden) doruk süresini kısaltır. k_a'nın sabit kalması koşuluyla k_{el}'in artması doruk süresini uzatır ve doruğun yüksekliğini azaltır.

t_{maks}'ı ölçerken başlangıç noktası, aslında ilacın vücuttaki uygulama yerinden absorpsiyonunun başlama anıdır. Bu nokta genelde ilacın veriliş zamanına yaklaşık olarak eşit ise de ağızdan alınan ilaçlar için farmasötik şeklin, içindeki ilacı salıverme hızına ve bazen de ilacın absorpsiyonunun barsağın belirli bir segmentinden olmasına göre ilacın verilişi ile absorpsiyonun başlaması, başka bir deyişle ilacın plazmada belirmesi arasında kayde değer bir zaman geçer (gecikme). Bu durumda ilaç verilişi ile doruğa ulaşma arasında geçen süre **"gecikme süresi + t_{maks}"a** eşittir.



Şekil 7.3. Ağızdan veya diğer damar-dışı yollardan uygulanan bir ilacın plazma konsantrasyonu-zaman profilinin yarı-logaritmik grafiklenmesi (eğrinin inici kısmının eliminasyon döneminin) lineer olarak azaldığına dikkat ediniz).

Bir ilaç belirli bir yoldan gittikçe artan dozlarda verildiğinde (doza bağımlı kinetik değişmesi olmaması koşuluyla), doruk konsantrasyon süresi pek değişmeksizin doruk konsantrasyon yükselir.

İlaçların etki süresi: İlacın etki süresi, vücutta etki yerindeki ilaç konsantrasyonu aşağıda Şekil 7.11'de gösterilen belirli bir minimum etkin konsantrasyon (MEK) düzeyine eriştiği zaman başlar ve bu düzeyin üstünde kaldığı sürece devam eder. İlacın etki yerinden doku numunesi veya sıvı alıp oradaki konsantrasyonu ölçmeye olanak yoktur. Fakat kural olarak ilacın plazmada ölçülen konsantrasyonu dokudaki konsantrasyonu yansıttığından dokudaki MEK'e denk gelen (çoğu zaman ona eşit olmayan) bir plazmada minimum etkin konsantrasyon değeri deneysel olarak belirlenebilir. Plazma ilaç konsantrasyonu-zaman eğrisi grafiğinde plazmadaki MEK'e uyan noktadan bir yatay çizgi çizmek ve bu çizginin eğrinin çıkıcı ve inici kısmını kesme noktasının (sırasıyla etkininin başlama ve bitme noktası) zaman ekseni üzerindeki izdüşümünü almak suretiyle bulunan noktalar arasında kalan zamandan etki süresi hesaplanabilir (Şekil 7.1B)

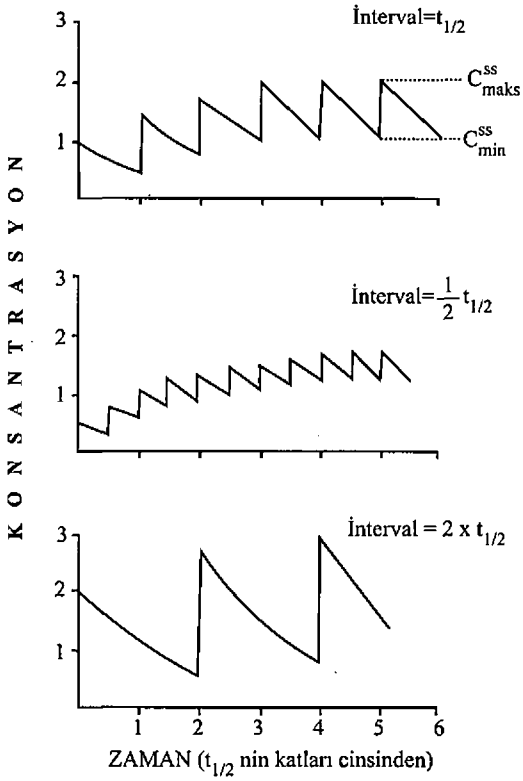
B. SABİT ARALARLA YİNELENEN DOZLARIN VERİLMESİ DURUMUNDA PLAZMA KONSANTRASYONU- ZAMAN EĞRİSİ

İlaçlar, kullanıldıkları tıbbi indikasyonların çoğunda, belirli dozlarda ve belirli aralarla (intervallerle), örneğin altı saatte bir, günde üç kez vb. gibi, uzun süre verilerek sürekli tesir elde etmek amacıyla uygulanırlar. Bu durumda ilaç, ilk dozu veya ilk birkaç dozu ile, etkin plazma konsantrasyonuna ulaşamaz. Yinelenen uygulama, ilk bir veya birkaç gün içinde ilacın plazma konsantrasyonunu istenilen düzeye çıkartır. Böylece terapötik etki, ilaç birçok kez uyguladıktan sonra başlar.

Yinelenen uygulamada, ilk dozdan sonraki dozlar, kendisinden önceki dozun sağladığı plazma düzeyinin, bu dozun başlangıcındaki düzeye inmesinden çok önce verilir. Bu nedenle, plazmadaki ilaç konsantrasyonu yinelenen doz sayısı arttığında, giderek yükselir. İlacın eliminasyon hızı (k_{el}xC), konsantrasyon ile orantılı olarak arttığından nihayet öyle bir konsantrasyon düzeyine ulaşılır ki bunda, iki doz arasındaki T (veya τ, tau) intervali* esnasında vücuttan elimine edilen ilaç miktarı ilacın dozuna eşittir. Başka bir deyişle bu konsantrasyonda, T intervali içinde vücuda giren ilaç miktarı ile vücuttan çıkan ilaç miktarı aşağı yukarı birbirine eşittir. Bu plazma konsantrasyonuna **plato** veya kararlı durum konsantrasyonu (C^{ss}, steady state concentration)** denir. Böyle bir durumda, ilacın plazma düzeyinin "plato"ya eriştiği söylenir. Kararlı durumda plazma konsantrasyonu minimum bir değer (C^{ss}_{min}) ile maksimum bir değer (C^{ss}_{maks}) arasında değişir (flüktüasyon gösterir) (Şekil 7.4). C^{ss}_{maks}'a **doruk** (İngilizce "peak") ve C^{ss}_{min}'e **çukur** (İngilizce "trough", traf okunur) **konsantrasyon denilir.** Yinelenen dozlar halinde verilen ilacın plato konsantrasyonu ve buna erişmek için geçen süre, ilaç tek bir doz halinde verilerek yapılan denemelere ve böylece bulunan farmakokinetik parametrelere dayanarak, uygun formüllerle hesaplanıp öngörülebilir.

Yinelenen ilaç verilişine ait önemli parametreler: Yinelenen ilaç verilişinde pratik yönden önemli olan iki parametre, kararlı durumdaki konsantrasyonun büyüklüğü ve bu konsantrasyona erişmek için geçen süredir.

1. Kararlı durumdaki (plato) konsantrasyon: Bu konsantrasyon, ilacın MEK değerinin üstünde olmalıdır; fakat toksik konsantrasyon düzeyine fazla yaklaşmamalıdır. Yukarıda açıklandığı gibi **kararlı durumda plazmadaki ilaç konsantrasyonu sabit bir seyir izlemez, sabit bir ortalama kararlı durum konsantrasyonu etrafında düzenli bir flüktüasyon (dalgalanma) gösterir.** Böylece konsantrasyon–zaman eğrisi profili, testere dişi dizisi görünüşü alır. Kararlı durum koşullarında ilaç dozunun verilmesinden sonra, "absorpsiyon hızı > eliminasyon hızı" olur ve konsantrasyon, minimum kararlı durum konsantrasyonu değerinden maksimum değere doğru yükselir. Daha sonra "eliminasyon hızı > absorpsiyon hızı" olduğundan konsantrasyon minimuma düşmeye başlar. Minimuma eriştiği anda, yeni doz biraz önce verilmiş ve absorpsiyon başlamıştır, bu anda absorpsiyon hızı eliminasyon hızına eşit durumdadır. Yeni doz plazmadaki ilaç konsantrasyonunda yukarıda tanımlanan değişiklikleri tekrar oluşturur.



Şekil 7.4. İntravenöz yoldan yinelenen ilaç verilişinde doz intervali ile ilacın eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) arasındaki orana göre konsantrasyon profilinin flüktüasyonu (ilacın i.v. verildiği ve dozun yukardaki üç durumda, günlük doz sabit kalmak üzere değiştiği varsayılmıştır).

* Yinelenerek ilaç verme durumunda doz aralığını simgesi τ (yunanca tau harfi)'dir. Burada pratik nedenlerle T diye gösterilmiştir.

** Yayla anlamına gelen fransızca bir sözcüktür (plateau), ingilizcede de kullanılır.

Ortalama konsantrasyon etrafındaki **flüktüasyonların genliği,** ilacın dozu yanında, **doz intervali (T) ile ilacın eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) arasındaki orana** göre değişir (Şekil 7.4). T, eliminasyon yarılanma ömrüne göre uzun olursa flüktüasyonlar artar. T'nin ve buna paralel olarak bir kezlik dozun azaltılması, flüktüasyonların genliğini azaltır. T süresi eliminasyon yarılanma ömründen daha uzun olmazsa flüktüasyonlar genellikle ufak sayılır. **Klinik uygulamada doz intervali öyle seçilmelidir ki ne T hastayı taciz edecek kadar kısa olsun ve ne de dozlar arasındaki interval sırasında flüktüasyon büyük olsun;** aksi takdirde konsantrasyon her bir interval sırasında bir süre MEK'in altına düşebilir ve etki, bu süre esnasında kaybolur. Flüktüasyonların genliği büyükse, ayrıca, konsantrasyonun MTK (minimum toksik konsantrasyon)'a erişme olasılığı artar. Bir ilacın, toksik/terapötik konsantrasyonları arasındaki oran ile ifade edilen **güvenlilik oranı veya terapötik indeksi** küçük ise flüktüasyonların büyüklüğü tehlike yaratır. Böyle bir durumda etkiyi sürdürmek için ilacın devamlı i.v.infüzyonla verilmesi yoluna gidilebilir.

Tedavi sırasında erişilen plato konsantrasyonu hakkında bilgi edinmek ve yeterli düzeye çıkılıp çıkılmadığını kontrol etmek için, kan nümunesi alınarak içindeki ilaç konsantrasyonunu saptamak bazı ilaçlarla tedavide sık yapılan bir işlemdir; buna **terapötik ilaç izleme** ("therapeutic drug monitoring", TDM) denilir. İlacın plato konsantrasyonu flüktüasyon gösterdiği için, kan numunesinin alınma zamanına göre konsantrasyon değişme gösterecektir. Bu tür testlerde ölçümlerin standardizasyonu için numune standart bir zamanda alınır. Bu zaman, yinelenen dozların verilmesinden hemen öncedir; alınan numunedeki konsantrasyon aşağı yukarı C^{ss}_{min}'i yani **"çukur konsantrasyon"**u gösterir ve buna **doz–öncesi konsantrasyon** da denilir.

a) İlacın i.v. yoldan yinelenerek verilmesi durumunda vücutta biriken ilaç miktarı ve erişilen plato konsantrasyonu: Bu değerlerin hesaplanması için önce ilacın ilk dozunun verilmesinden sonra uygun aralarla alınan kan örneklerinde ilaç konsantrasyonu ölçülerek çizilen log plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinden ekstrapolasyonla başlangıçtaki (t=0 anındaki) plazma konsantrasyonu bulunur. Bu işlem için 4. Konuda Şekil 4.3'te gösterildiği gibi log plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin düz çizgi şeklindeki inici kısmının (eliminasyon döneminin) sola ekstrapolasyonu yapılır. Ekstrapolasyon çizgisinin dikey ekseni kestiği noktaya denk gelen konsantrasyon, C^T_{p1}'e eşittir. Bu konsantrasyon yani **1. doza ait başlangıç konsantrasyonu,** C^0_{p1} simgesi ile gösterilir ve aslında sanal bir konsantrasyondur. Sabit doz aralığı (intervali) olan T'nin* sonundaki (t=T) plazma ilaç konsantrasyonu (C^T_{p1}) ise bu konunun başlangıcında açıklandığı gibi aşağıdaki değere eşittir:

$$(C^T_{p1}) = C^0_{p1} \times e^{-k_{el}\cdot T} \qquad (1)$$

Başlangıçtaki konsantrasyonun **doz aralığının sonunda plazmada kalan fraksiyonu** yani C^T_{p1}/C^0_{p1} **oranı,** ilacın her bir doz aralığı sonundaki birikme oranını belirler. Buna **birikme parametresi** adı verilir ve R simgesi ile gösterilir. R'nin değeri (1) sayılı denklemi kullanarak yukarıdaki bölmeyi yaptıktan sonra ortaya çıkan aşağıdaki eşitlikten hesaplanır:

$$R = e^{-k_{el}\cdot T}$$

Yukarıda gösterilen (1) sayılı denklem aşağıdaki şekilde de yazılabilir:

$$(C^T_{p1}) = C^0_{p1} \cdot R$$

İkinci dozdan hemen sonraki konsantrasyon, birinci dozdan kalan konsantrasyon ile ikinci dozun tek başına verilseydi başlangıçta oluşturacağı konsantrasyonun (bu, dozlar eşit olduğu için C^0_{p1} demektir) toplamına eşittir:

$$C^0_{p2} = C^0_{p1}R + C^0_{p1}$$

n tane doz, T araları ile injekte edildiğinde elde edilen n'inci dozun injeksiyonundan hemen sonraki (aralığın başındaki) konsantrasyon:

$$C^0_{pn} = C^0_{p1} + C^0_{p1}R + C^0_{p1}R^2 + C^0_{p1}R^3 + \ldots\ldots + C^0_{p1}\cdot R^{n-1}$$

n'inci doz aralığının sonundaki konsantrasyon ise:

$$C^0_{p1}R + C^0_{p1}R^2 + C^0_{p1}R^3 + \ldots\ldots + C^0_{p1}\cdot R^n$$

R, daima 1'den küçük bir değer (örneğin 0.4, 0.5 gibi) olduğu için n arttıkça R^n'in değeri giderek küçülür; örneğin R=0.5 ise R^{10}=0.001 olur. Bu nedenle C^T_{pn}'ler (n=1,2,...n) arasındaki fark ileri derecede küçülür, dolayısıyla ilave dozlar plato döneminde bu değerlerde çok az değişme yapar.

Plato (kararlı durum) sırasında n'inci doz aralığının başındaki konsantrasyon (C^{ss}_{maks}) ve sonundaki konsantrasyon (C^{ss}_{min}), n=∞ olduğu zaman aşağıdaki değerleri alır:

$$C^{ss}_{maks} = \frac{C^0_{pl}}{1-R}$$

$$C^{ss}_{min} = C^{ss}_{maks}\cdot R = \frac{C^0_{pl}R}{1-R}$$

b) İlacın oral veya doku içine (örneğin i.m.) verilmesi halinde erişilen plato konsantrasyonu: Bu durumda, 5. Konuda açıklandığı gibi ilk dozdan (D) sonra plazma ilaç konsantrasyonunun (yani C_p'nin) zamana (t'ye) göre seyri aşağıdaki denkleme uyar:

$$C_p = \frac{F\cdot D}{V_d}\cdot\frac{k_a}{k_a - k_{el}}\left(e^{-k_{el}\cdot t} - e^{-k_a\cdot t}\right)$$

Bu doz T'ye eşit aralarla n kez ağızdan veya diğer damar dışı yollardan verildiğinde n'inci dozdan t' 'ne eşit bir sürenin sonundaki (t', en fazla T kadar olabilir) plazma ilaç konsantrasyonu (C_p) aşağıdaki denklemden hesaplanır.

Plazma konsantrasyonu plato durumuna eriştiğinde n'nin artması nedeniyle $e^{-nk_{el}\cdot T}$ ve e^{-nk_aT} terimleri gözardı

edilebilecek kadar küçülür ve yukarıdaki denklem aşağıdaki şekilde basitleştirilir:

$t'=t_{max}$ (doruk süresi) olduğunda $C_p=C^{ss}_{maks}$ olur ve bu değer aşağıdaki denklemden bulunur:

$$C^{ss}_{maks}=\frac{F\cdot D}{V_d}\cdot\frac{k_a}{k_a-k_{el}}\cdot\left[\frac{1-e^{-k_{el}\cdot t_{maks}}}{1-e^{-k_{el}\cdot T}}-\frac{1-e^{-k_a\cdot t_{maks}}}{1-e^{-k_a\cdot T}}\right]$$

$t'=0$ olduğu zaman $C_p=C^{ss}_{min}$ olur yani C_p çukur konsantrasyona eşit olur:

$$C^{ss}_{min}=\frac{F\cdot D}{V_d}\cdot\frac{k_a}{k_a-k_{el}}\cdot\left[\frac{1}{1-e^{-k_{el}\cdot T}}-\frac{1}{1-e^{-k_a\cdot T}}\right]$$

$$C_p=\frac{F\cdot D}{V_d}\cdot\frac{k_a}{k_a-k_{el}}\cdot\left[\frac{1-e^{-nk_{el}\cdot T}}{1-e^{-k_{el}\cdot T}}\cdot e^{-k_{el}\cdot t'}-\frac{1-e^{-nk_a\cdot T}}{1-e^{-k_a\cdot T}}\cdot e^{-k_a\cdot t'}\right]$$

C^{ss}_{maks} ve C^{ss}_{min}'in hesaplanması için başka yaklaşımlara dayanan formüller de vardır. 1970'li yıllarda geliştirilen formüllere Kitabın daha önceki baskılarında 7. Konuda değinilmiştir.

$$C_p=\frac{F\cdot D}{V_d}\cdot\frac{k_a}{k_a-k_{el}}\cdot\left[\frac{1-e^{-k_{el}\cdot t'}}{1-e^{-k_{el}\cdot T}}-\frac{e^{-k_a\cdot t'}}{1-e^{-k_a\cdot T}}\right]$$

Kararlı durumda ortalama ilaç konsantrasyonu (C^{ss}_{ort}): Kararlı durumdaki ortalama ilaç konsantrasyonu, doz aralığı boyunca **vücuttaki ortalama ilaç miktarı (A^{ss}_{ort})** değerinden türetilen sanal bir parametredir. Bu değer, kararlı durumda doz aralığı boyunca ilacın vücuda giriş hızı (içe hız, "rate in") ile vücuttan elimine edilme hızının (dışa hız, "rate out") eşit olması kavramından hareketle aşağıdaki şekilde hesaplanır:

Damar-dışı bir yoldan verilen ilacın giriş hızı F.Doz/T'ye eşittir. Eliminasyon hızı ise doz aralığı boyunca vücuttaki ortalama ilaç miktarı A^{ss}_{ort} ya da ortalama ilaç konsantrasyonu (C^{ss}_{ort}) üzerinden aşağıdaki şekilde hesaplanır: (i) eliminasyon hızı = $k_{el}.A^{ss}_{ort}$ veya (ii) eliminasyon hızı = $KL.C^{ss}_{ort}$ (burada KL ilacın klirensidir, bkz. 6. Konu)

Bunlara göre aşağıdaki eşitlikler elde edilir:

$F.Doz/T=k_{el}.A^{ss}_{ort}$ (1)

veya

$F.Doz/T=KL.C^{ss}_{ort}$ (2)

Yukarıda gösterilen 2 sayılı denklem C^{ss}_{ort}'a göre yeniden düzenlenirse ortalama kararlı durum konsantrasyonunu hesaplamaya olanak veren aşağıdaki formül bulunur:

$$C^{ss}_{ort}=\frac{F}{KL}\cdot\frac{Doz}{T}$$

Biyoeşdeğerlik çalışmaları sırasında yapıldığı gibi kararlı durumdaki **plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin çizilmesi halinde** C^{ss}_{ort}, doz aralığını kapsayan eğri altındaki alan (EAA_{0-T}) değerinden aşağıdaki formülle de hesaplanabilir:

$C^{ss}_{ort}= EAA_{0-T}/T$

(1) sayılı denklemde k_{el} yerine ona eşit olan $0.693/t_{1/2}$ değerini (bkz. 6. Konu, İlaç Eliminasyonunun Kinetiği kısmı) koyarsak bu denklem aşağıdaki şekli alır:

$F.Doz/T= (0.693/t_{1/2}).A^{ss}_{ort}$

Denklemi A^{ss}_{ort}'a göre yeniden düzenlersek:

$A^{ss}_{ort}=1.44.F.Doz.(t_{1/2}/T)$ (burada 1.44, 1/0.693 yerine konulmuştur)

İlaç sabit bir dozda yinelenerek eşit T aralıkları ile verildiğinde **ilacın vücutta birikmesinin göstergesi** olarak A^{ss}_{ort}'nın boyutu, T'nin $t_{1/2}$'ye kıyaslanan değerine göre değişir. Bu denkleme göre T, $1.44.t_{1/2}$'ye eşit veya ondan büyükse ilaç vücutta birikmez; örneğin $T=1.44xt_{1/2}$ olduğunda A^{ss}_{ort}, ilk dozdan sonra vücuda giren (biyoyararlanıma uğrayan) ilaç miktarından fazla değildir. İlacın vücutta biriktiğini söyleyebilmek için, A^{ss}_{ort} değerinin biyoyararlanıma uğrayan ilaç miktarından (veya F=1 yani %100 ise alınan dozdan) büyük olması gerekir. T'nin bu sınırın altında küçültülmesi ile ters orantılı olarak birikme (A^{ss}_{ort}) artar. Belirtilen durum: **birikmenin, ilacın kendisine bağlı bir özellik olmadığını, veriliş hızına** (doz sıklığına) ve doz sabitse **T'nin $t_{1/2}$'ye kıyaslanan değerine ($T<1.44xt_{1/2}$) bağlı olduğunu gösterir.**

Her ilaç yeterli dozda ve yeterince sık olarak verilirse vücutta birikebilir; böylece dozların oluşturduğu plazma konsantrasyonları birbirine eklenerek platoya ulaşılabilir.

Belirli bir kararlı durum konsantrasyonuna ulaştıran dozun öngörülmesi: Farmakokinetik incelemelerde yukarıda belirtildiği şekilde belirli dozu, belirli T aralıklarıyla vermek suretiyle elde edilecek C^{ss}_{ort} değerinin ne olacağı üzerinde durulduğu gibi, bazen de hastada plazmada belirli bir ortalama kararlı durum konsantrasyonu oluşturmak için ilacm T aralıklarla (örneğin 6 saatte bir) hangi dozda verilmesi gerektiğinin saptanması üzerinde de durulur. Bu ikinci durumda, esası yukarıdaki formüllere dayanan şu formülden yararlanılabilir:

Doz = (Total klirens). C^{ss}_{ort} . T.(VA).

Bu formüle total klirens, litre/saat/kg; C^{ss}_{ort}, mg/litre, T, saat ve VA (vücut ağırlığı) kg birimi üzerinden sokulur. Sonuçta doz mg birimi üzerinden bulunmuş olur.

2. Kararlı durumdaki konsantrasyona erişme süresi (birikme veya kararlı duruma erişme hızı): Yinelenen şekilde ilaç verilmeye başlandıktan sonra terapötik etki ortaya çıkıncaya kadar geçen süre ile ilişkili olduğundan bu değerin pratik önemi vardır. Söz konusu süre veya hız, **doz intervaline bağımlı değildir. İlaç konsantrasyonunun kararlı duruma erişme hızı, eliminasyon hız sabitine (k_{el}) ve dolayısıyla eliminasyon yarılanma-ömrüne bağımlıdır.** Konsantrasyonun kararlı duruma doğru yükselişi üssel (ekponensiyel) bir biçimde olur; yinelenerek ilaç verilmeye başlandıktan bir eliminasyon yarılanma ömrü kadar bir süre sonra plazma konsantrasyonu, platonun % 50'sine ve yarılanma ömrünün iki katı kadar bir süre sonra ise % 75'ine erişir. Plazma konsantrasyonu global olarak asimtotik bir şekilde yükseldiğinden % 100'e erişme gerçekte uzun zaman alır. O nedenle **ilaç vermeye başlanmasından itibaren eliminasyon yarılanma ömrünün 4 katına eşit bir süre sonra ilacm plazmada platoya eriştiği**

kabul edilir; gerçekte bu sırada plato düzeyinin yaklaşık % 94'üne erişilmiştir. Bu süre içindeki bir zaman noktasında konsantrasyon C_{min}'e ulaşır ve ilaç etkisi başlar.

Yükleme dozu

Belirli bazı ilaçların (eliminasyon yarılanma ömrü uzun olanlar) yinelenerek verilmeleri halinde, plazmadaki konsantrasyonlarının plato düzeyine erişmesi için geçen süre, yukarıda yazılı kuraldan anlaşılacağı üzere fazla uzun olabilir. Bazen hastanın klinik durumu derhal plato düzeyine çıkılmasını ve etkinin hemen oluşmasını gerekli kılar. Bu durumlarda ilaç önce **yükleme dozu**nda verilir ve sonra, doz intervali esnasında elimine edileni karşılayacak kadar olan **idame dozu**'nda ilaç verilerek tedaviye devam edilir. **Böbrek yetmezliği** olan hastalarda böbrekten itrahla elimine edilen ilaçların eliminasyon yarılanma ömrü belirgin derecede uzar. Buna paralel olarak, böbrek yetmezliği hastalarında yarılanma ömrü aslında kısa olan ilaçların bile yinelenerek verilmesi halinde plato düzeyine erişmek için geçen süre çok uzar. Bunun sakıncasını önlemek için bu gibi hastalarda birçok ilacı tedavinin başında yükleme dozunda vermek gerekebilir. Bu biçimde ilaç uygulanması sonucu ortaya çıkan plazma konsantrasyon profili Şekil 7.5'te karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

İlacın sabit D dozunda ve sabit T intervali ile verilmesi sonucu kararlı duruma erişilmesi halinde elde edilen maksimum plazma düzeyi (C^{ss}_{maks}) ve ilacın aynı dozunun tek olarak ayni yoldan verilmesi ile elde edilen doruk konsantrasyon (C_{maks}) saptanarak ilacın yükleme dozu (D_y) aşağıdaki formülden hesaplanabilir (bu durumda D dozu idame dozu sayılır):

$$D_y = D\left\{\frac{C^{ss}_{maks}}{C_{maks}}\right\}$$

Yükleme dozunun hesaplanmasına olanak veren diğer bir formül ilacın tek bir doz halinde verilmesi suretiyle saptanan absorpsiyon hız sabiti (k_a) ile eliminasyon hız sabiti (k_{el}) nin bilinmesini gerektirir:

$$\text{Yükleme dozu} = \frac{\text{İdame dozu}}{\left(1-e^{-k_{el}\cdot T}\right)\cdot\left(1-e^{-k_a\cdot T}\right)}$$

C. İLACIN İNTRAVENÖZ İNFÜZYONLA VERİLMESİ DURUMUNDA PLAZMA KONSANTRASYONU

Bazı ilaçlar devamlı i.v. infüzyonla verilirler (noradrenalin, lidokain, heparin ve ağır infeksiyonlarda antibiyotikler gibi). Burada infüzyon hızı genellikle sabit tutulur ve ilaç sabit hızda (sıfır derece kinetiğine göre) vücuda girer. Eliminasyonu ise, olağan şekilde, birinci derece kinetiğine göre olur.

İnfüzyon hızı yani infüzyonla birim zaman zarfında vücuda giren ilaç miktarı Q ise vücut sıvılarında birim zamanda (örneğin 1 dakikada) meydana gelen konsantrasyon artması: Q/V_d olur. Burada V_d ilacın sanal dağılım hacmidir. Bu esnada eliminasyon suretiyle konsantrasyon azalması ise $k_{el}.C_t$'dir. O halde t anında konsantrasyondaki değişme:

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{Q}{V_d} - k_{el}\cdot C \text{ olur.}$$

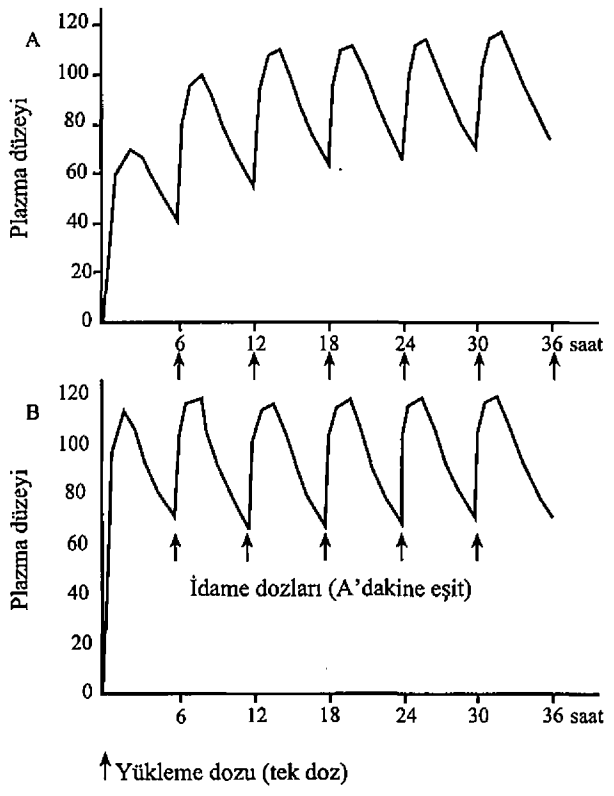
İnfüzyonun başlangıcından t anına kadar geçen süre zarfında konsantrasyondaki değişme, yukarıdaki ifadenin integralini alarak bulunur.

$$C_t = \frac{Q}{k_d\cdot V_d}\cdot\left(1-e^{-k_{el}\cdot t}\right)$$

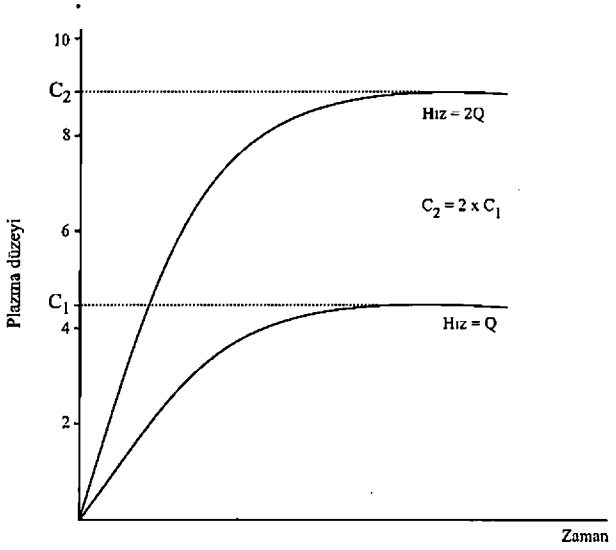
Eğer t süresi fazla uzarsa, yukarıdaki denklemde parantez içindeki ifade 1'e yaklaşır ve o zaman:

$$C_t = \frac{Q}{k_d\cdot V_d} \text{ olur.}$$

Bu durumda plazmadaki konsantrasyon sabit bir değere erişmiştir; bu **kararlı durumdaki** ("steady state") **konsantrasyon** değeridir (C^{ss}). Paydadaki $k_{el}.V_d$ değeri, ilacın total vücut klirensini ifade ettiğinden (bkz. 6. Konu), eğer bu bilinirse, belirli bir Q hızında ilaç infüze edildiğinde kararlı durumda plazmada oluşacak konsantrasyon hesap edilebilir. Görüldüğü üzere kararlı durumda plazmadaki ilaç konsantrasyonu infüzyon hızı ile doğru orantılıdır. Q



Şekil 7.5 A. İlacın yinelenen dozlar halinde verilmesi ile elde edilen konsantrasyon profili. **B.** Aynı ilacın tek bir yükleme dozundan sonra A'daki miktar ve intervalle yinelenerek verilmesi halinde elde edilen konsantrasyon profili. İlacın 6 saatte bir verildiği kabul edilmiştir. Oklar dozların verildiği zamanı göstermektedir.



Şekil 7.6. İntravenöz infüzyonda infüzyon hızıyla doğru orantılı olarak plazmada kararlı durumdaki ilaç düzeyinin artışı.

değiştirilirse, o kaç kez artarsa C^{ss} değeri de o kadar kez artar (Şekil 7.6).

İntravenöz infüzyonla plato düzeyine erişmek için geçen süre, infüzyon hızına bağımlı değildir. Bu süre eliminasyon hız sabitine (k_{el}) veya bununla ilişkili olan eliminasyon yarılanma ömrüne ($t_{1/2}$'ye) bağımlıdır: Aynı durum, daha önce belirtildiği gibi, yinelenen ilaç verilişinde de geçerlidir.

İnfüzyona başladıktan sonra plazmadaki ilaç konsantrasyonu, platoya erişmek üzere üssel olarak artar ve bu artışın yarılanma ömrü, ilacın eliminasyon yarılanma ömrüne eşittir. İnfüzyon süresi $t_{1/2}$'nin 2 katı iken konsantrasyon, plato değerinin % 75'i, 4 katı iken % 94'ü ve 7 katı iken % 99'udur. Plato düzeyine erişmek için, diğer yollardan ilaç verilişinde olduğu gibi, **$t_{1/2}$'nin kabaca 4 katı kadar bir süre** infüzyon yapılması gerekmektedir. Bu süreyi kısaltmak için **infüzyonun başlangıcında, geçici olarak, infüzyon hızı artırılabilir.**

Plato düzeyine erişildikten sonra **infüzyon hızı azaltılır veya çoğaltılırsa,** plazmadaki ilaç konsantrasyonu **yeni bir plato düzeyine erişir.** Yeni plato düzeyine erişmek için geçen süre boyunca konsantrasyon üssel olarak azalır veya çoğalır. Bu üssel azalma veya çoğalmanın "yarılanma ömrü" de $t_{1/2}$'ye eşittir ve yeni platoya $4xt_{1/2}$'ye eşit bir sürede erişilir.

II. Doz–Etki ve Konsantrasyon–Etki İlişkileri

İlacın dozu ile plazma ve diğer vücut sıvılarında (bu arada etki yerinde) meydana gelen ilaç konsantrasyonu arasındaki veya etkinin devam süresi arasındaki ilişki, daha önce belirtildiği gibi farmakokinetiğin önemli bir konusudur. Doz veya onun oluşturduğu konsantrasyon ile etki şiddeti arasındaki ilişki ise farmakodinamiğin konusudur.

Konsantrasyon ile etki arasındaki ilişki, vücut dışında (izole organ banyosunda") fizyolojik koşullarda (oksijenlenen fizyolojik sıvılarda ve 37°C'da) deney süresi boyunca yaşatılan **izole organlarda** (izole kobay kalbi, izole kalp papiler kası, izole kobay ileumu, izole trakea kası, izole aorta şeriti vb. gibi) incelendiğinde görece yalın, düzenli ve öngörülebilir niteliktedir. Bu tür incelemelere **in vitro ilaç incelemeleri** de denilir. Tüm organizma düzeyinde ise bu ilişki çok daha karmaşıktır. Tüm organizma düzeyinde yapılan **in vivo incelemelerde,** konsantrasyon–etki ilişkisi değil de doz–etki ilişkisi incelenirse karmaşıklık daha da artar. Şöyle ki bu durumda dozla konsantrasyon arasındaki ilişki (farmakokinetik) ve konsantrasyonla etki arasmdaki ilişki (farmakodinamik), birlikte olayın içine girerler (Şekil 7.7).

Yukarıda açıklanan durum dolayısıyla vurgulanması gereken bir nokta, doz–etki ve konsantrasyon–etki ilişkilerinin farklı şeyler olmasıdır. Ancak doz–etki ilişkisi ve konsantrasyon–etki ilişkisi arasında birçok ilaçlar için yakın bir paralellik vardır.

DOZUN VEYA KONSANTRASYONUN ETKİ İLE İLİŞKİSİNİN NİCEL İNCELENMESİ

Doz–etki ilişkisinin nicel (kantitatif) olarak incelenmesi, iki türlü doz kavramına göre yapılır. Bunlardan biri **kademeli veya basamaklı doz,** diğeri ise belirli bir etki kuvantumunu oluşturan **kuvantal doz**'dur. Bunlardan ilki doz-etki ilişkisini incelemede daha sık kullanılır.

Kademeli doz–etki ilişkisi

Belirli bir bireyde ilacın kademeli olarak artan dozlarda uygulanması etkinin, dozun belirli bir fonksiyonu olarak artmasına neden olur. Vücut dışına çıkarılıp izole organ banyosu denilen özel bir kaba (aparata) konularak 37°C'deki sürekli oksijenlenen fizyolojik sıvılar içinde ilaca yanıtı (örneğin izole kobay barsağının kasılması) incelenen **izole organlarda** da, ortamda ilaç konsantrasyonunun arttırılması, etkinin aynı şekilde artmasına yol açar.

Belirli reseptörler üzerinden etki yapan birçok agonist ilaç için ve reseptör içeren birçok sistem için geçerli olan bir kurala göre **etki (E),** molar konsantrasyonun (C) aşağıdaki formüle uyan **hiperbolik bir fonksiyonu** olarak meydana gelir (Şekil 7.8A):

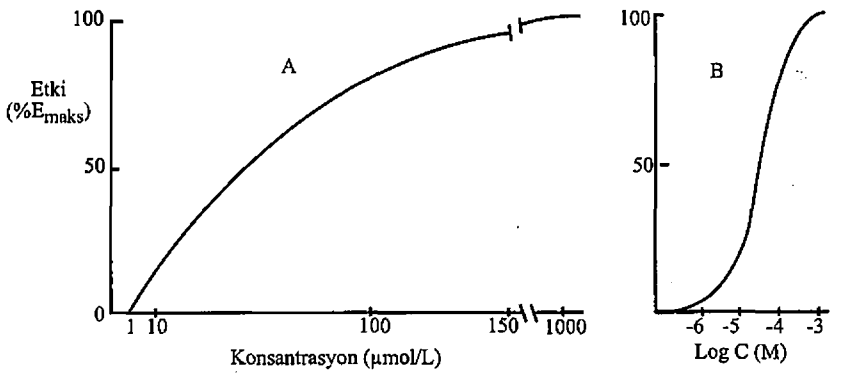
$$E = (E_{maks} \times C)/(EC_{50}+C)$$

Bu eşitlik, E_{maks}'ı sola alarak ve sonra pay ve paydayı C ile bölerek şu şekilde yeniden düzenlenebilir:

$$E/E_{maks} = 1/[(EC_{50}/C)+1].$$

Doz → [Farmakokinetik Olaylar] → Konsantrasyon → [Farmakodinamik Olaylar] → Etki

Şekil 7.7. Doz–konsantrasyon–etki ilişkisinde farmakokinetik ve farmakodinamik olayların genel yeri ve önemi.



Şekil 7.8. Kademeli doz–etki ilişkisinin konsantrasyon–etki ve log konsantrasyon–etki eğrisi üzerinden anlatımı. Belirli konsantrasyonlarda ilacın oluşturduğu etki, maksimum etkinin yüzdesi olarak gösterilmiştir. **A.** Hiperbol şeklindeki konsantrasyon–etki eğrisi (molar konsantrasyon yatay eksende µmol/litre olarak belirtilmiştir). **B.** Aynı deney sonuçlarının log konsantrasyon'a göre grafiklenmesi (hiperbolik eğrinin S harfine benzeyen sigmoid eğriye dönüştüğüne dikkat ediniz).

Burada, E_{maks} ilacın oluşturduğu **maksimum etki** ve EC_{50}, E_{maks}'ın %50'sine eşit bir etki **(yarı–maksimum etki) oluşturan molar ilaç konsantrasyonu**dur. Eğer dokuda **yedek ilaç reseptörleri** (bkz. 9. Konu) yoksa yani agonist ilaç dokuda kendine özgü reseptörlerin tümünü işgal ederek maksimum etkisini oluşturuyorsa EC_{50}, agonist ilaç–reseptör kompleksinin disosiyasyon sabitine (K_d'ye) eşittir. Bu durumda yukarıdaki denklemde EC_{50} yerine K_d değeri konulabilir.

Yukarıdaki formülle belirtilen ilişkinin **pratik yönden önemli bir özelliği** şudur: Dozun veya konsantrasyonun sabit katlar halinde (örneğin EC_{50} esas alınarak her seferinde iki kez) artırılması, **etkideki artmanın derecesinin giderek azalmasına** neden olur. Bu durum aşağıdaki cetvelde gösterilmiştir:

Konsantrasyon (EC_{50}'nin katı olarak)	Etki (E_{maks}'ın yüzdesi olarak)
0.5	33
1	50
2	67
3	75
4	80
9	90
99	99

Yukarıda belirtilen hiperbolik nitelikteki konsantrasyon – etki veya doz – etki ilişkisi, eğer ortamdaki ilaç konsantrasyonu EC_{50}'ye göre düşük olan bir konsantrasyon aralığı içinde değişiyorsa aşağıdaki formüle uyan **lineer bir ilişki** olur: E = S x C (burada, S, ilişkiyi gösteren grafikte çizginin eğimidir).

Eğer ilaç etkisi, biyolojik bir parametrenin (örneğin kan basıncının veya kas kasılmasının) ilaç verilmeden önce **varolan değerinin (ilaçsız değerin) azalması yani inhibisyonu** ise, konsantrasyon–etki ilişkisi aşağıdaki şekilde olur (kan basıncının ilaç tarafından düşürülmesi olayında olduğu gibi):

$$E = \text{İlaçsız değer} - \frac{E_{maks} \cdot C}{tC_{50} + C}$$

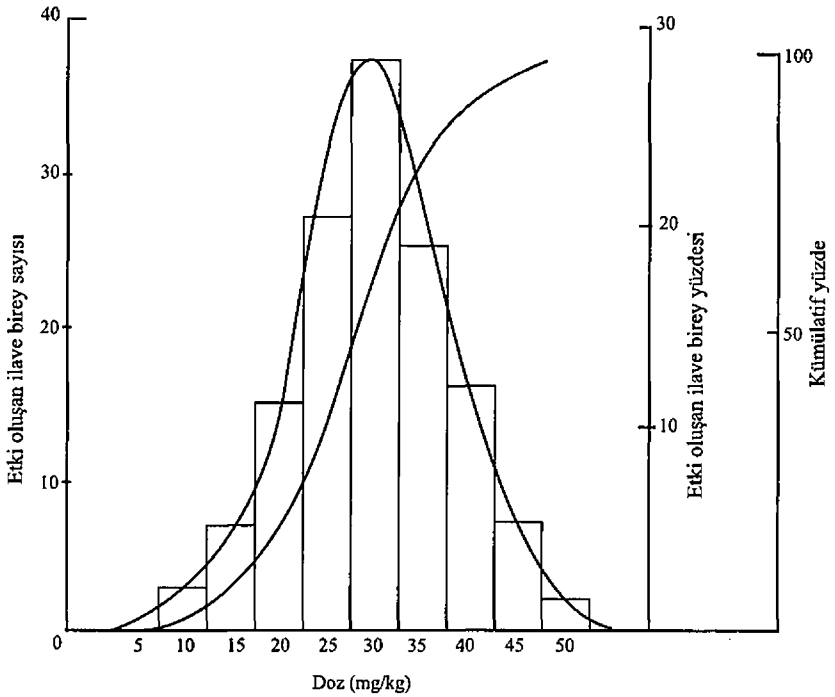
Burada "ilaçsız değer"e, **taban (bazal) değer** veya **temel hattı** (baseline) adı da verilir; buna **başlangıç değeri** de denilebilir. $İC_{50}$ ise E_{maks}'ın (ki burada **maksimum inhibisyon**'dur) % 50'sine eşit bir inhibisyon (**yarı–maksimum inhibisyon**) yapan konsantrasyondur.

Konsantrasyon (veya doz) ile etki arasındaki ilişkinin grafiği çizilirken kural olarak **konsantrasyonun veya dozun logaritması** esas alınır. Bu durumda ilişki, **"log konsantrasyon-etki"** veya **"log doz-etki ilişkisi"** adını alır. Böylece elde edilen eğri hiperbol şeklinde değil, **sigmoid yani S harfi şeklinde**dir. Bu yaklaşımın başlıca iki **pratik yararı** vardır: i) Grafiğin enini yani yatay ekseni daraltır ve grafiğin daha küçük (daha az geniş) kağıda çizilmesine olanak verir. ii) İlişkiyi gösteren eğrinin, daha büyük bir bölümünde lineer duruma gelmesini sağlar. Şöyle ki sigmoid eğrinin EC_{20}'den (E_{maks}'ın % 20'sine eşit etki oluşturan konsantrasyondan) EC_{80}'e (E_{maks}'ın %80'ine eşit etki oluşturan konsantrasyona) kadar olan kısmında yani **orta kısmında, etki, "log konsantrasyon"un genellikle lineer bir fonksiyonu**dur. Biyolojide sonuçların lineer ilişkiye indirgenmesi inceleme, ekstrapolasyon yapma ve karşılaştırma yönünden büyük yarar sağlar.

Kuvantal doz–etki ilişkisi

İncelenmesi istenilen **farmakolojik etkinin, "hep veya hiç" şeklinde olduğu** özel bazı durumlarda (örneğin başağrısının geçirilmesi, kusmanın geçirilmesi, konvülsiyonun önlenmesi, deney hayvanını uyutan veya öldüren dozun saptanması gibi), kademeli doz–etki ilişkisi söz konusu olmaz. İlaca duyarlık yönünden bireyler arasında varolan biyolojik değişkenlikten dolayı, "hep veya hiç" şeklindeki etkiyi oluşturmaya yeten dozlar bireyler arasında farklılık gösterir. Kuvantal etki yukarıda belirtilen biçimlerde olabileceği gibi, bazen inceleme konusuna uygun olarak önceden tanımlanan sabit bir etki de olabilir (örneğin diyastolik kan basıncının 10 mm Hg basıncı kadar düşürülmesi veya kalseminin 1 mg/dl miktarında düşürülmesi gibi).

Kuvantal doz–etki ilişkisi, tek bir birey üzerinde değil, **çok sayıda birey üzerinde** incelenir. Önce denekler eşit sayıda bireylerden oluşan yeterli sayıda gruplara (örneğin her grupta 10 hayvan) ayrılır ve her bir gruptaki bireylere belirli bir dozda ilaç verilir. Bir gruptan diğerine geçerken doz artırılır. Her bir grupta, bir önceki gruba göre, kuvantal etkinin oluştuğu **ilave birey sayısı** saptanır (örneğin bir doz grubunda yanıt veren birey sayısı 2, daha sonraki grupta 5 ise, ilave birey sayısı 3'tür); bu sayı, etki oluşması için o dozu gerektiren birey sayısı olarak yorumlanır. Eğer dozlar yatay eksende ve her bir dozu gerektiren birey sayısı (veya bu sayının genel toplam içindeki yüzdesi) di-



Şekil 7.9. İlacın artan doz kademelerinde, kuvantal etki (uyuma gibi) oluşan ilave bireylerin sayısını gösteren dağılım eğrisi (Gauss eğrisi). Soldaki dikey eksen, ilave birey sayısını, sağdaki ilk eksen her doz kademesindeki ilave birey sayısının toplam birey sayısına (n = 140) yüzde olarak oranını gösterir. En sağdaki dikey eksen ise etki oluşan bireylerin kümülatif yüzdesini gösterir ve şekildeki sigmoid eğri ile ilgilidir. Kuvantal doz–etki ilişkisinin, yanıt oluşan bireylerin kümülatif yüzdesi esas alındığında sigmoid eğriye uyduğuna dikkat ediniz.

key eksende gösterilerek sonuçlar grafiklenirse, ideal durumda çan şeklindeki **Gauss eğrisi** elde edilir (Şekil 7.9). Buna göre, incelenen doz düzeyleri arasında bireylerin istatiksel anlamda **normal dağılım** gösterdiği söylenir.

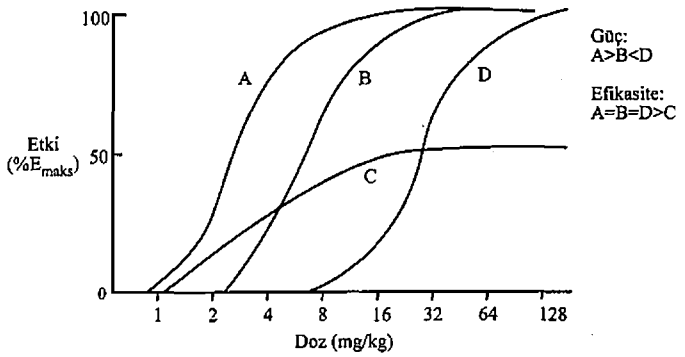
Eğer dikey eksende her bir dozda yanıt oluşan bireylerin kümülatif sayısı veya kümülatif yüzdesi gösterilirse, elde edilen eğriye **kümülatif normal eğri** denilir. Kümülatif normal eğri sigmoid şeklindedir. Eğrinin yaklaşık % 16 ile % 84 arasına rastlayan orta kısmı lineer şekildedir. Bu sınırlar, normal dağılım gösteren bir popülasyondaki ortalama değerin bir standart sapma kadar altındaki ve üstündeki yüzde sınırlarını temsil ederler. Yüzdeler standart sapma birimi ile ifade edilirse, **normal eşdeğer sapma (NED,** normal equivalent deviation) değerlerine dönüştürülmüş olurlar. % 50'nin NED'si 0 ve % 94.1'inki + 1'dir. Dikey eksende yüzdelere uyan NED değeri ve yatay eksende dozun logaritması gösterilerek **kümülatif normal eğri** çizilirse, eğrinin tümü lineer duruma gelir ve belirlenmesi (çizimi) kolaylaşır. Negatif NED değerlerini ortadan kaldırmak için NED'ye 5 ilave edilir. Bu şekilde bulunan birime probit denir. Kümülatif normal eğri ister **yüzde–doz,** ister **NED–log doz** ve isterse **probit–log doz** eksenlerine göre çizilsin, eğri üzerinde % 50 veya onun eşdeğeri hizasına gelen noktanın yatay eksen üzerindeki izdüşümü bireylerin % 50'sinde kuvantal etkiyi oluşturan dozu belirler; buna **ortanca (medyan) etkin doz (ED_{50})** adı verilir.

Kuvantal doz–etki ilişkisinin incelenmesinde, ilacın E_{maks} değerinin saptanması sözkonusu değildir ve mümkün olamaz. Bu tür incelemede ilaca karşı duyarlığın bireyler arasındaki değişkenliği hakkında bilgi edinilebilir ve ilacın etkinliğinin kantitatif bir göstergesi olan ED_{50} değeri, yukarıda belirtildiği şekilde saptanır. Eğer incelenen kuvantal etki toksik bir etki ise **TD_{50} değeri (ortanca toksik doz)** ve deney hayvanını öldüren doz üzerinde inceleme yapılıyorsa **LD_{50} (ortanca letal doz)** değeri saptanabilir.

Doz – etki ilişkilerine dayanarak ilacın gücünün ve etki maksimumunun (etkililiğinin) değerlendirilmesi

Farmakolojide ilacın **etki gücü (potency),** kural olarak aynı tür etki yapan diğer bir ilaca göre belirlenir. Aynı miktardaki belirli bir etki türünü, daha küçük miktarıyla (dozuyla veya konsantrasyonuyla) oluşturan ilaç, diğer ilaca göre daha güçlüdür. Dolayısıyla, EC_{50} veya ED_{50} değeri düşük olan ilaç, bu değeri yüksek olan ilaca göre daha güçlüdür. İdeal olarak güç yönünden karşılaştırma, kademeli doz–etki ilişkilerine bakarak aynı reseptöre etki yapan ilaçlar arasında yapılır; bunların log doz–etki eğrileri paraleldir. İlacın etki gücü ile, onun oluşturduğu maksimum etkinin boyutu (E_{maks} değeri) arasında bir ilişki yoktur. E_{maks} değeri daha düşük olan bir parsiyel agonist ilaç, bu değeri daha büyük olan, fakat reseptöre afinitesi az olan diğer bir ilaçtan daha güçlü olabilir. Belirtilen anlamdaki etki gücü **kitleye göre etki derecesini** ifade ettiğinden buna **gravimetrik etki gücü** adı verilir; bu, kavram karışıklığını önleyen iyi bir deyimdir.

Klinik kullanılışta, aynı tür etki oluşturan, başka bir deyişle aynı indikasyonda (hastalıkta) kullanılan ilaçların güçleri bakımından aralarında varolan farkların genellikle pratik bir değeri yoktur. Gücü düşük olan ilacın doz olarak verilen miktarı, gücünün düşüklüğü ile orantılı bir derecede daha yüksek olduğu için, bu ilaçların **optimal dozları ile aynı derecede etki** elde edilir. Örneğin, diüretik ilaçlardan bumetanid ve furosemid böbrekte nefronların aynı segmentini etkileyerek sodyum itrahını artırırlar ve diüretik etki yaparlar; furosemid, bumetanide göre 40 kez daha güçlüdür. Furosemidin olağan dozu 40 mg, bumetanidinki ise 1 mg'dır. Bu dozlarda verildiklerinde iki ilaç aynı derecede etki (aynı miktar diürezis veya atılan idrar hacminde aynı miktar artma) yaparlar. Güç farkının klinik kullanılışa yansıması, belirli bir etkiyi oluşturan ilaçların **eşit–etkin** (equiactive) **dozlarının,** güç farkı ile orantılı bir derecede (yukardaki örnekte 40:1) birbirinden farklı olmasından ibarettir.



Şekil 7.10. A, B, C ve D ilaçlarının kademeli doz–etki ilişkilerine göre güçlerinin ve maksimum etki derecelerinin (etkililik veya efikasitelerinin) karşılaştırılması.

Bazen **kural–dışı bir yaklaşımla,** ilacın etki gücünün göstergesi olarak, o ilacın **"log konsantrasyon – etki" eğrisinin lineer olan orta kısmının dikliği** esas alınır. Güçlülüğün bu değişik anlamına göre, dikliği fazla olan bir ilaç güçlü diye nitelendirilir. Böyle bir ilaç, dozundaki ufak artmalarla etkisinde büyük artmalar meydana gelen bir ilaçtır; bu tür bir ilacın tedavide kullanılması, eğer ilacın sözkonusu eğrisinin yukarı kısmında etki toksik olacak derecede fazla olursa, sorun yaratabilir. Durum tersinden düşünülürse, böyle bir ilacın dozu eksik gelirse, etkisinde önemli ölçüde azalma olur ve tedavi edici değeri kaybolabilir.

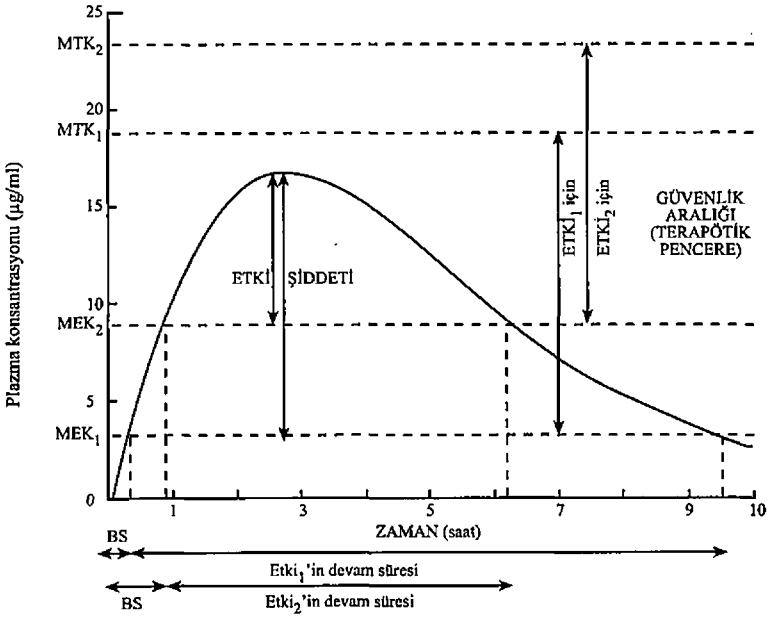
Bir ilacın benzer etki yapan diğer bir ilaca göre **etkililiği (efikasitesi*),** onun gravimetrik etki gücü ile ilişkisi olmayan bir özelliğidir. Etkililiğin **deneysel farmakoloji bağlamında göstergesi** ilacın **maksimum etkisi (E_{maks} değeri)**'dir. Buna göre, E_{maks} değeri düşük olan ilacın etkililiği de düşüktür. Bir ilacın diğer ilaca göre etkililiği düşük olduğu halde, gücü daha fazla olabilir. Bunun tersi de mümkündür. İlaçların kademeli doz–etki ilişkilerine bakarak onların gücü ve etkililiği hakkında bilgi edinilebilir.

Klinik kullanılışta, etkililiğin pratik değeri vardır. Terapötik etkiyi artırmak için, etkililiği yüksek olan bir ilaç genellikle etkililiği düşük olan ilaca tercih edilir; çünkü tedavide bir ilaca yeterli yanıt vermeyen "tedaviye dirençli" bir hastada o ilacın etkice benzeri olan, etkililiği daha yüksek olan ilaçla yeterli yanıt alınabilir.

İlaçların etki güçleri ve efikasiteleri hakkında somut örnekler Şekil 7.10'da gösterilmiştir. Buna göre, aynı reseptöre etki yapan A, B ve D ilaçlarının etkililikleri eşittir, fakat güçleri farklıdır ve güçlerine göre sıralanmaları şu şekildedir: A > B > D . C ilacının etkililiği A, B ve D'ninkinden düşüktür, fakat bu ilaç D ilacından daha güçlü ve A'dan daha az güçlüdür.

İlacın minimum etkin konsantrasyonu (MEK), etki derecesi ve seçiciliği

İlaçların, hangi yoldan verilirlerse verilsinler plazmadaki konsantrasyonu **minimum etkin konsantrasyon (MEK)**'nin üzerine çıkmalıdır. Bir ilacın genellikle tek bir çeşit etkisi değil, birkaç çeşit etkisi vardır. Her bir etki için genellikle ayrı bir MEK sınırı bulunur ve bazen bu MEK'ler arasındaki fark belirgindir. Şekil 7.11'de belirtildiği üzere bir ilacın farklı etkilerinin başlama süresi ve devam süresi de farklı olur. İlacın etki süresinin grafik üze-



Şekil 7.11. İlacın farklı iki terapötik etkisi (ETKİ$_1$ ve ETKİ$_2$) için gerekli **MEK yani minimum etki konsantrasyonlarının** sırasıyla (MEK$_1$ ve MEK$_2$), farklı iki toksik etki için gereken minimum toksik etki **MTK konsantrasyonlarının** sırasıyla (MTK$_1$ ve MTK$_2$), etkilerin devam sürelerinin **ve diğer kavramların** plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi üzerinde şematik olarak gösterilişi (dikey eksen plazma konsantrasyonunu ve yatay eksen ilaç verilişinden sonra geçen zamanı gösterir.)
BS: etkinin başlama süresi

*Fransızca bir sözcüktür (efficacité); ingilizcesi efficacy'dir. Efikasite (etkililik) klinik farmakolojide farklı bir anlamda kullanılır ve ilacın klinik deneme koşullarında ölçülen hastalar üzerindeki etki derecesi anlamına gelir (Kayaalp, 2008).

rinden belirlenmesine bu Konunun baş kısmında değinilmiştir (bkz. Şekil 7.1B). **İlacın doruk konsantrasyonu** (C_{maks}) MEK düzeyinin ne kadar üstünde ise ilacın etki derecesi veya şiddeti o kadar fazla olur.

İlaç konsantrasyonu çok yüksek olursa ilaç toksik tesirler oluşturur. Bu toksik tesirler ilacın terapötik etki yerindeki tesirinin şiddetlenmesine bağlı olabileceği gibi, artan konsantrasyonda, ilacın vücutta sakınılması gereken yeni yerleri etkilemesine de bağlı olabilir. Böylece ilaçların **minimum toksik konsantrasyon düzeyi (MTK)** de vardır. İlacın farklı yerlere olan toksik etkisi ile ilgili MTK değerleri de farklı olabilir. Şekil 7.11'de görüldüğü gibi farklı toksik etkiler için güvenlilik aralığı da farklı büyüklüktedir.

İlacın seçiciliği (selektifliği), kural olarak klinik kullanılışına esas teşkil eden (istenilen) etkiyi oluşturan dozu veya kan konsantrasyonu ile toksik (istenmiyen) bir etkiyi oluşturan dozu veya kan konsantrasyonu arasındaki farka (daha doğrusu orana) bakarak belirlenir. Eğer istenilen etki ile istenmiyen etki, ilaç tarafından farklı reseptörlerin veya yerlerin etkilenmesine bağlı ise, bu iki tür etkiye ait doz–etki ilişkileri farklı olur. İlacın istenilen etkisi ile ilgili EC_{50} değeri veya ED_{50} değeri, istenmiyen etkisi ile ilgili aynı değerlerden ne kadar küçük ise ilaç o kadar selektiftir. Selektiflik, kısmen ilacın etki yerine **özgüllüğünü (spesifikliğini)** de yansıtır.

Etki yeri bağlamında selektiflik ilacın farklı etki yerlerini hangi doz veya konsantrasyon düzeyinde etkilediğine bakarak belirlenir. İlaç, birinci etki yerini, ikinci yere göre daha küçük dozda veya konsantrasyonda etkiliyorsa ilacın birinci etki yerine selektif (seçici) veya spesifik (özgül) olduğu söylenir. Seçiciliğin derecesi veya boyutu dozlar veya konsantrasyonlar arasındaki farka göre belirlenir. Birinci yeri etkileyen doz (veya konsantrasyon), ikinci yeri etkileyenin 1/100'ü ise selektiflitlik bu oranın 1/10 olmasına göre çok daha yüksektir.

Bazen toksik etki ilacın, istenilen etkisinin sadece şiddetlenmiş şeklidir. Bu durumda istenilen etki, ilacın doz–etki eğrisinin alt kısmını, toksik etki ise üst kısmını temsil eder; doz–etki eğrisi yatıksa böyle bir ilaç oldukça selektif olma şansına sahiptir.

Terapötik indeks ("terapötik pencere"): İlacın plazmadaki konsantrasyonunun MEK ve MTK arasındaki alanda kalması gerekir. Bu alan, ilacın **terapötik indeksi**'ne (bkz. 12. Konu) uyan **güvenlilik aralığı**dır ve **terapötik pencere** ("therapeutic window") **diye de adlandırılır.** Bazı ilaçlarda bu alan dardır. Bunların dozunun iyi saptanması özel bir önem arzeder; böyle ilaçlar kolayca **doz aşımına** (overdose) bağlı zehirlenmeye neden olabilirler. Örneğin bir kalp ilacı olan digoksin terapötik dozunun 2 katına eşit bir dozda belirgin toksisite gösterir ve ölüm tehlikesi yaratabilir.

Etki süresi ile doz arasındaki ilişki

Dozun artırılması, her bir doza ait **plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi**nin, eni ve yüksekliği yönünde genişlemesine neden olur; ilacın etki süresinde uzama yapar. Ancak etki süresi direkt olarak dozla (D) değil, fakat onun logaritması ile ilişkilidir. İlacın **D dozunun etki süresi (t_d),** aşağıdaki formüle uyar:

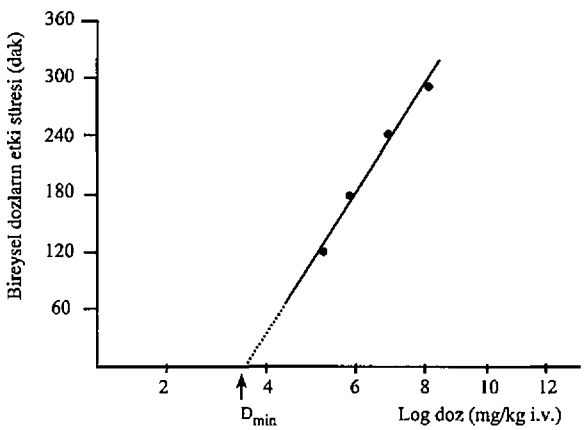
$$t_d = (2.3/k_{el}) \cdot \log (D/D_{min})$$

Buna göre ilacın etki süresinin, **dozun kendisinin logaritması ile değil,** fakat **bu dozun, "ancak etkili" veya "minimum etkin" doza (D_{min}) oranının logaritması** ile orantılı olarak değiştiği söylenebilir. D_{min}; aşağıda belirtildiği gibi saptanması zaman alan bir değerdir. Bunun yerine, **plazma konsantrasyonu MEK'e eşit olduğu zaman vücutta bulunan total ilaç miktarı (A_{min})** değeri kullanılabilir ve $A_{min} = V_d \times MEK$'tir.

Bir ilaç için k_{el} değeri (bkz. 6. Konu), 0.46/saat ise ve ilaç 10 x D_{min} dozunda verilmişse etki süresi 5 saat olacaktır. İlacın dozu üç kat daha artırılırsa süre yaklaşık %50 artarak 7.4 saat olur. Bu ilacın etki süresinin, iki katına (yani on saate) çıkartılması için dozunun 10 kat artırılması gerekir ki bu, toksik belirtiler meydana gelmesine neden olabilir. Bundan dolayı ilaçla tedavide **süreyi artırmak için,** kural olarak, dozu artırmaktan ziyade, **belirli intervallerle ayni dozu tekrar etmek** yoluna gidilir veya ilaç preparatının, içindeki ilacı barsakta yavaş salıveren **modifiye salımlı şekli** (MS/MR, "modified release" tableti veya kapsülü) kullanılır.

Eğer belirli bir ilacın i.v. verildiği zamanki **etki süresi çeşitli dozlar için tek tek saptanırsa ve bulunan sürelerin, dozun logaritmasına göre grafiği çizilirse,** bunun düz çizgi olduğu görülür (Şekil 7.12). Çizginin yatay ekseni kesme noktası D_{min} değerini verir. Bu durum, eliminasyonu birinci derece kinetiğine uyan ilaçlar için geçerlidir; doza-bağımlı kinetik gösteren ilaçlar için geçerli değildir.

Doz ile etki süresi arasında bu bölümde belirtilen kantitatif ifadeler, i.v. yoldan ilaç verilişi halinde geçerlidir. Diğer yollardan ilaç verilişi halinde bu iki değer arasındaki ilişki, absorpsiyonun tam ve çabuk olması koşuluyla, yukarıda belirtilen genel kurallara ancak kabaca uyar.



Şekil 7.12. İntravenöz verilişte logaritmik doz ile etki süresi arasındaki ilişki ve minimum etkin dozun (D_{min}) çizimle bulunması.

8. Konu
İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Giriş • Etki mekanizmaları: 1. Etki hücrelerde nöromediyatörlerin ve diğer endojen etkin maddelerin reseptörlerinin ilaç tarafından etkilenmesi sonucu oluşabilir • Diğer etki mekanizmaları •

İlaçların belirli bir biyolojik yapıdaki etkisinin nasıl oluştuğunun bilinmesi, insanda o etkiyi elde etmek için ilacın hekim tarafından rasyonel ve bilinçli bir şekilde kullanılmasına olanak verir. Etki mekanizması sırasıyla sistem, organ, doku, hücre ve subselüler yapı düzeylerinde ve nihayet hücrelerdeki fonksiyonel moleküller (reseptör iyon kanalı enzim ve transportör proteinleri gibi) düzeyinde olmak üzere değişik derinlikte incelenebilir. İlaçların pek çoğunun hücre düzeyine kadar olan yerlerle ilgili ve "makro" düzeyde diye nitelendirilebilen etki mekanizmaları iyice aydınlatılmıştır. Fakat subselüler yapılar ve özellikle biyolojik moleküller düzeyindeki ilaç etkisinin mekanizmasının aydınlatılması halen kısıtlı sayıdaki ilaç veya ilaç grupları için mümkün olmuştur. Bununla beraber, giderek artan bir şekilde uygulamaya giren moleküler biyoloji yöntemleri (geni silinmiş/knock out fare, rekombinant reseptör vb. gibi) ile ilaçların etki mekanizmalarına ilişkin bilgilerin derinliği, giderek artmaktadır. Böylece ilaçların etki mekanizmalarına ilişkin bazı hipotetik kavramlar, somut ve ölçülebilir olaylar ve parametreler haline dönüşmektedir.

İlaçların etkileri ve etki mekanizmaları in vivo veya in vitro olarak incelenir. İn vitro yöntemlerde izole organ, doku, hücre kültürü, ham doku veya hücre homojenatları, bu homojenatların fraksiyonları veya kısmen ya da tamamen arıtılmış enzimler, reseptörler ve diğer fonksiyonel makromoleküller kullanılır.

Organ düzeyinde ilaçların etkisi in vivo deneylerde (intakt organizmada) ve in vitro deneylerde farklı bulunabilir. Bunun başlıca iki nedeni vardır: (i) İn vivo durumda organ, homeostazı sürdürmeye çalışan fizyolojik sinirsel ve/veya hümoral düzenleme mekanizmalarının etkisi altındadır; ilacın organda veya başka bir yerde oluşturduğu direkt (primer) etki, bu mekanizmaları aktive veya deaktive ederek ikincil etkilerin doğmasına ve primer etkinin modifiye edilmesine ya da maskelenmesine neden olabilir. İn vitro durumda (vücuttan dışarı çıkartılmış canlı organda), homeostatik mekanizmalarla kontrol sözkonusu değildir ve ilacın dolaysız (direkt) etkisi, bozulmaksızın ortaya çıkar. Sözkonusu farklılığa bir örnek, kalp üzerinde noradrenalin'in bazı etkilerinin in vivo ve in vitro durumda değişiklik göstermesidir. Noradrenalin injeksiyonu in vivo deneyde kalp atış hızını genellikle azaltır; bu, ilacın yaptığı kan basıncı yükselmesine bağlı refleks ikincil bir etkidir. Bu ilacın kalpteki direkt etkisi ise atış hızının artırılmasıdır; izole kalpte noradrenalin uygulanırsa bu etki görülür. (ii) İn vivo durumda bazı organlar ve diğer yapılar, sinirsel veya humoral faktörlerin (hormonlar gibi) tonik etkisi yani sürekli baskısı altındadırlar. İn vitro durumda, organ anılan bazal tonik etkilerden kurtulmuştur. Bu iki durumda ilaca karşı organın davranışı farklı olabilir. Örneğin alfa–adrenerjik reseptör blokörleri in vivo deneylerde damarları genişletirler, fakat in vitro damar preparatlarında bunu yapmazlar; çünkü bu durumda organlar üzerinde sinirsel veya hormonal, büzücü nitelikteki bazal sempatik tonus bulunmaz. Ancak, damar önceden, bir alfa–adrenerjik agonistle (noradrenalin gibi) kasılırsa blokör ilaç gevşeme (damar genişlemesi) yapabilir.

İki ilacın etki mekanizmasının aynı olması onların her zaman aynı etki kalıbını oluşturmalarını gerektirmez. Bu durumun başlıca nedeni ilaçların vücutta dağılım kalıplarının farklı olmasıdır. Örneğin belirli bir reseptör türünü etkilemek suretiyle belirli tesirler yapan iki ilaçtan biri santral sinir sistemi (SSS) içine girebiliyor, diğeri giremiyorsa ve bu reseptör türü hem SSS hem de periferik dokularda bulunuyorsa, ikinci ilacın santral etkileri bulunmayacağından etki kalıbı birincininkinden farklı olacaktır. O halde, aynı mekanizmayla etki yapan ilaçların yapılarını değiştirmek suretiyle dağılım kalıplarını değiştirmek ve böylece etki kalıplarının farklı olmasını sağlamak mümkündür.

Burada ilaçların genel etki mekanizmalarının sadece başlıcaları ele alınmıştır ve özet veya sadece başlık olarak (ilki hariç) belirtilmiştir. Ancak yeni bir farmakolojik etki mekanizması olarak giderek önem kazanan gen ve mikrozomal protein sentezi ile ilgili mekanizmaya en sonda ayrıca değinilmiştir. Ayrıca ilaç gruplarından sözederken onların etki mekanizmaları Kitabın ilgili bölümlerinde ayrıntılarıyla açıklanmıştır.

1. Etki, hücrelerde nöromediyatörlerin hormonların, diğer fizyolojik mediyatörlerin ve diğer endojen etkin maddelerin reseptörlerinin ya da reseptör-altı olayların ilaç tarafından etkilenmesi sonucu oluşabilir.

Reseptörlerin moleküler yapıları, hücrede yerleşimleri, işlevsel özellikleri ve sınıflandırılmalarından bundan sonraki bölümde (bkz. 9. Konu) ayrıntılı olarak söz edilmiştir. Hücrede reseptörler sitoplazma (hücre) membranının yüzeyinde veya sitoplazma içinde ya da nukleus içinde yerleşmişlerdir; yapıca genellikle protein veya glikoproteindirler.

Reseptörlerin büyük bir kısmı, hücre yüzeyinde yerleşmiş olan membranal reseptörlerdir. Bunlardan ilaçların çoğunun etkisine aracılık eden reseptör tipi G-proteini ile kenetlenen reseptörler (GPKR'ler)'dir. Bunlar agonist ilaçlarla veya agonist endojen etkin maddelerle (örneğin asetilkolin, adrenalin ve noradrenalin gibi nöromediyatör maddelerle) aktive edildikleri zaman, kendileri gibi hücre membranında bulunan (i) özel enzimler, (ii) iyon kanalları ve (iii) aktif transport sistemleri (pompalar) gibi efektör makromolekülleri stimüle ya da inhibe ederler. Ancak, aktive edilmiş reseptör proteini, sayılan fonksiyonel makromolekülleri doğrudan değil, membranda yerleşmiş G proteinleri (GTP'ye–bağımlı düzenleyici proteinler) aracılığı ile etkiler. Reseptör–G proteini etkileşmesi 9. Konuda kısaca ve 70. Konunun başlangıç kısmında ayrıntılı olarak açıklanmıştır. G proteinlerinin birçok çeşidi vardır. Reseptörün agonist tarafından aktivasyonu, G proteini aracılığı ile efektör makromoleküllerin (belirli enzimler gibi) uyarılmasına ve bazen de baskılanmasına neden olur. Bu etkileşme sonucu agonistin reseptöre aktardığı kimyasal sin-

yal, transdüklenir başka bir deyişle transdüksiyona uğrar yani kimyasal sinyal, bir enzim kaskadının (silsilesinin) aktivasyonu veya iyon kanalının açılması gibi başka türlü (biyolojik) bir sinyale dönüşür; transdükleme sırasında sinyal amplifiye edilir yani reseptörün aktivasyonu hücre içinde onlarca hedef molekülün etkilenmesine neden olur. Enzimlerin aktivasyonu sitoplazma içinde ikinci ulaklar adı verilen kimyasal aracıların oluşmasına yol açar.

Reseptörlerle etkilenen membran enzimlerinden en yaygın bulunanı ve en fazla inceleneni **adenilil siklaz** (diğer adıyla adenilat siklaz)'dır. Aktive edilmiş reseptör, bu enzimi bir **G proteini** aracılığı ile etkiler; bu proteinin, adı geçen enzimi aktive eden **stimülatör tipi (G_s)** ve enzimi inhibe eden **inhibitör tipi (G_i)** vardır (bkz. 70. Konu Şekil 70.9). Kendine özgü reseptörü (beta-adrenerjik reseptörleri) aktive ettikten sonra G_s aracılığı ile adenilil siklazı aktive eden bir ilaç (aynı zamanda vücutta hormon görevi yapan) adrenalindir. Adı geçen enzim aktive edildikten sonra bu enzimin ATP'yi yıkması sonucu oluşan **ikinci ulak, siklik AMP (sAMP, siklik adenozin-monofosfat)**'tır. sAMP sitoplazmik bir enzim olan **protein kinaz A**'yı aktive eder; o da aracı proteinleri fosforile ederek myokardın kasılmasını artırır ve damar düz kaslarını gevşetir. Adrenalin'in kalbi uyarıcı ve damar genişletici etkisi bu mekanizma ile meydana gelir.

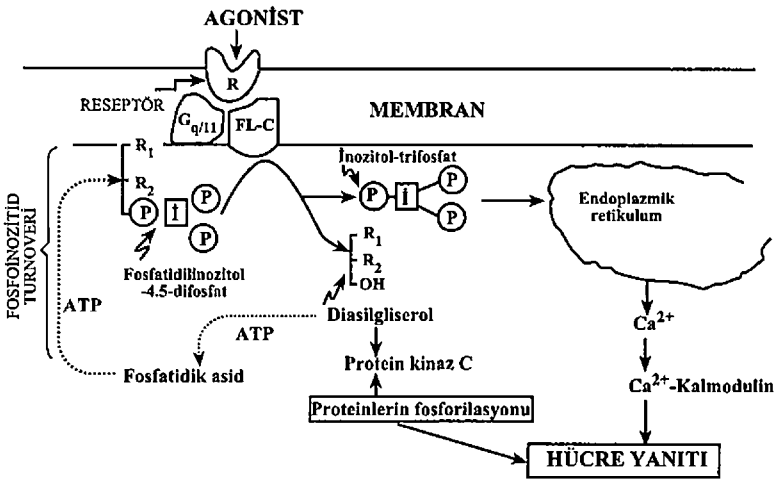
Membranda reseptörlerle etkileşebilen, yaygın bir şekilde bulunan ve reseptör aktivasyonuna bağlı sinyalin transdüklenmesini sağlayan diğer bir enzim **fosfoinozitidaz (fosfolipaz C)**'dir; bunun aktivasyonu **fosfoinozitid hidrolizini** hızlandırır, başka bir deyişle membrandaki bir polifosfoinozitid türü olan fosfatidilinozitol 4,5–bifosfat'ın ($PİP_2$) hidrolizine neden olur. Bu olay sonucu **iki kimyasal ulak** oluşur; bunlar **diasilgliserol (DAG)** ve **inozitol trifosfat ($İP_3$)** ve benzerleridir. İlki sitoplazmada **protein kinaz C**'yi aktive ederek bir dizi fosforilasyon reaksiyonunu başlatır, ikincisi ise **endoplazmik retikulum dan Ca^{2+} salıverilmesini** artırarak onun aracılığı ile etki yapar. Bu sistemin çalışması şematik olarak Şekil 8.1'de gösterilmiştir. Bir nöromediyatör olan asetilkolin'in ve onun etkilediği (ligand'ı olduğu) muskarinik tipteki kolinerji reseptörleri aktive eden, başka bir deyişle onlar üzerinde asetilkolin etkisini taklit eden muskarinik tipteki kolinomimetik ilaçlar (örneğin betanekol) barsak düz kaslarını ve mesane detrusor kasını bu mekanizma ile kasar. Membranda bulunan **guanilil siklaz** ve onun oluşturduğu **ikinci ulak** olan **siklik guanozin monofosfat (sGMP)** de bazı reseptör türlerinin hücredeki etkisinin oluşmasında aracılık eder. Bu enzime guanilat siklaz da denilir.

Hücre yüzeyindeki reseptörlerin ilaçlar veya endojen etkin maddeler tarafından aktivasyonu sonucu çeşitli nihai (son) etkilerin (kasılma, salgılama vb. gibi) oluşturulmasında ve bazı fizyolojik olayların modülasyonunda, **çeşitli protein kinazların** (sAMP'ye bağımlı protein kinaz A, Ca^{2+} – kalmoduline bağımlı protein kinazlar, protein kinaz C ve sGMP'ye bağımlı protein kinaz ve Rho kinaz gibi) başlattığı **bir dizi fosforilasyon** (bazen de defosforilasyon) **reaksiyonları** önemli rol oynar.

Hücre yüzeyindeki reseptörlerin membranlarda kenetlendikleri **iyon kanalları, Na^+, Ca^{2+}, Cl^- ve K^+ kanallarıdır.** Kalpte beta–reseptör aktivasyonunun neden olduğu fizyolojik ve farmakolojik etkilere kısmen Na^+ ve Ca^{2+} kanalların açılması aracılık eder. Diazepam ve diğer benzodiazepinlerin nöronları inhibe etmesi, **"benzodiazepin reseptörü – $GABA_A$ reseptörü–klorür kanalı"**ndan oluşan **üçlü protein kompleksinde** reseptör aktivasyonu sonucu klorür kanalının açılmasına ve böylece hücrenin hiperpolarizasyonuna bağlıdır.

Hücre yüzeyindeki reseptörün aktivasyonunun membrandaki **aktif transport sistemini** aktive ederek etki yapmasının örneği, bazı hücre türlerinde (hedef hücrelerde) insülinin kendi reseptörünü aktive ederek hedef hücre membranındaki glukoz transportörü (GLUT) moleküllerini uyarması sonucu hücre içine glukoz transportunu artırmasıdır. Hedef hücre membranındaki insülin reseptörü "reseptörle ilişkili tirozin kinaz" tipi bir reseptördür.

Bazı ilaçlar ve diğer kimyasal etkenler reseptör aktivasyonu ile başlatılan ve hücrenin farmakolojik yanıtı ile son bulan olaylar zincirini, **reseptör–altı** (subreseptör) **düzeyde etkilerler**; böylece reseptörü aktive eden ilaçların hücrede oluşturduğu yanıtı taklit ederler; **bunun örnekleri** (i) sAMP'ye bağımlı fosfodiesterazları inhibe edip tıpkı beta–adrenerjik reseptör agonisti ilaçlar (örneğin adrenalin) gibi hücrede sAMP düzeyini yükselten papaverin ve teofilin gibi ilaçlar, (ii) adenilil siklazı direkt olarak stimüle eden forskolin adlı bitkisel kaynaklı madde ve (iii) G_s'yi uyaran kolera toksinidir. Diğer bir örnek peniste ereksiyon olayını uyaran nitrerjik sinir uçlarından salıverilen bir nöromediyatör olan nitrik oksidin (NO) etkisini reseptör-altı düzeydeki etki mekanizmasıyla pekiştiren ve erkekler-



Şekil 8.1. Hücre membranında reseptörlerin agonist maddeler tarafından aktivasyonunun, "fosfoinozitid hidrolizi" üzerinden transdüklenmesinin şematik olarak gösterilmesi. Aktive edilmiş reseptör, $G_{q/11}$ proteini aracılığı ile membrandaki fosfolipaz C (FL-C) enzimini aktive eder; o da fosfatidilinozitol-4,5-difosfatı hidroliz ederek iki tane ikinci ulak oluşturur (inozitol trifosfat ve benzerleri ve diasilgliserol). İlk ikinci ulak hücrenin endoplazmik retikulumundan açığa çıkardığı Ca^{2+} aracılığı ile, ikincisi ise protein kinaz C'yi aktive ederek hücrenin son yanıtı ile sonuçlanan bir post–reseptör olaylar dizisini başlatır. Diasilgliserol tekrar fosfatlanarak fosfatidik aside dönüşür; o da inozitolla birleşip polifosfatlanarak fosfoniozitidlere dönüşür.

de ereksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılan sildenafildir. NO penis damarlarının düz kas hücrelerinde solübl guanilil siklazı aktive ederek bu hücrelerde sGMP düzeyini yükseltir. Sildenafil, sGMP'yi yıkan fosfodiesteraz-5 enziminin inhibitörüdür. Bu mekanizma ile sildenafil sözü edilen düz kas hücrelerinde sGMP düzeyini yükselterek ereksiyonun güçlenmesini sağlayacak şekilde etki meydana getirir.

2. Farmakolojik etki ilacın **fiziksel veya kimyasal özgül-olmayan bir özelliğine** bağlı olabilir. (antasid ilaçların midede hidroklorik asidi nötralize etmesi gibi).

3. İlaçlar, vücutta çeşitli yapılarda belirli fizyolojik fonksiyonların veya patolojik olayların oluşmasında aracılık eden **enzimleri inhibe veya aktive ederek** bu fonksiyonların veya olayların değişmesi sonucu etki oluşturabilirler (anjiotensin dönüştürücü enzimi inhibe eden ilaçların antihipertansif etki ve guanilil siklazı aktive eden ilaçların vazodilatör etki yapması gibi).

4. İlaç, **antimetabolit** (vücuttaki doğal bir metabolitin ters etkili analogu yani yapıca benzeri) olması nedeniyle etki oluşturabilir (karaciğerde pıhtılaşma faktörü sentezinde rol oynayan **K vitamininin antimetaboliti** olan **varfarin**in antikoagülan etki ve bazı bakterilerin çoğalmak için ihtiyacı olan paraaminobenzoik asidin antimetaboliti olan sulfonamidlerin antibakteriyel etki yapması gibi).

5. İlaçlar **transmembranal aktif transport sistemlerinin inhibisyonu veya aktivasyonu** sonucu etki oluşturabilirler (myokard hücresi membranında Na^+, K^+–ATPazı inhibe eden dijital glikozidlerinin pozitif inotrop etki ve beyindeki nöronlarda **serotonin, noradrenalin** ve **dopamin** gibi monoamin nörotransmiterlerin **geri-alımını (re–uptake'ini)** inhibe eden ilaçların antidepresif etki yapması gibi).

6. İlaçlar eksitabl hücrelerde, barsak epiteli veya böbrek tubulus hücrelerinde **transmembranal iyon kanallarını açmak veya kapamak suretiyle** hücreleri etkileyebilirler (sinir liflerinde Na+ kanallarını kapatan ilaçların lokal anestezik etki ve damar düz kaslarının voltaja–bağımlı Ca^{2+} kanallarını bloke eden ilaçların vazodilatör etki yapması gibi).

7. İlaç, **vücutta eksilmesi sonucu hastalığa neden olan** bir endojen etkin maddenin (vitamin, hormon, nöromediyatör ve enzim gibi) yerini alıp **eksikliği gidererek** etkili olabilir (vitamin eksikliği sendromlarında vitamin verilmesi ve kadınlarda postmenopozal yakınmalarda ve osteoporozda hormon **replasman tedavisi** için estrojenlerin kullanılması gibi).

8. Farmakolojik etki, ilacın vücutta normalde bağlı durumda olduğu için **inaktif olan bir maddeyi açığa çıkarmasına** ve böylece aktif hale getirmesine ya da **açığa çıkmanın engellemesine** bağlı alabilir (sempatik sinir uçlarından noradrenalinin salıverilmesini artıran efedrin'in vazokonstriktör ve midriyatik etki ve sinirsel uyarı sonucu noradrenalin salıverilmesini bloke eden guanetidin'in sempatolitik etki yapması gibi).

9. Farmakolojik etki ilacın hastalık etkeni olan, vücutta oluşan veya dışarıdan giren maddeyi bağlayıp onu etkisiz kılmasına bağlı olabilir.

Bazı **rekombinant monoklonal antikorlar**, reseptörleri, enzim ve diğer fonksiyonel proteinleri veya onların fonksiyonel grubunu antijen olarak kullanmak suretiyle immünolojik yöntemlerle üretilmiştir. Bu özgül antikorlar hedef fonksiyonel **proteinlere** antijen-antikor bağlanması esasına göre bağlanıp onların işlevini bloke ederek etki yapabilirler. Kanser tedavisinde kullanılan veya sitokin inhibitörü olmaları nedeniyle antiinflamatuvar etki yapan monoklonal antikorlar bu şekilde etki yaparlar (absiksimab, infliksimab trastuzumab vb. gibi).

Ağır metal zehirlenmelerinin (civa, arsenik, kurşun, demir vb. gibi) tedavisinde kullanılan bazı antidotlar (dimerkaprol, penisilamin ve desferrioksamin gibi) bu metalleri selasyon olayı ile bağlayarak onları etkisiz hale getirirler ve zehirlenmeyi bu şekilde tedavi ederler.

10. **Gen transkripsiyonu ve mRNA ekspresyonunu değiştirme:** Hastalıkların ve bazı hastalık belirtilerinin oluşmasında rol oynayan patolojik önemi olan kritik proteinlerin (reseptör, enzim, transportör proteini veya yapısal proteinler gibi) sentezi ile ilişkili bir genin transkripsiyonunu ya da onun yaptığı mRNA'nın ribozomlarda ekspresyonunu (çevirisini) seçici olarak bozan sentetik oligonukleotidler geliştirilmiştir. Ancak bu yaklaşım halen deneme dönemindedir. Bu amaçla 4 ayrı yöntem kullanılır:

(i) Birincisi "antisense" yöntemidir. "Antisense" oligonukleotid (kısa zincirli bir nukleotid), mRNA'nın veya virus (örneğin HİV) RNA'sının üzerinde kendine uyan tamamlayıcı baz ardışımına, Watson-Crick baz çiftlerinin oluşması suretiyle bağlanır ve çeviriyi bozar. Çevirinin bozulması dört şekilde gerçekleştirilir.

– RNaz H adlı bir enzim aracılığı ile RNA zincirinin kopartılması,

– Oligonukleotidin mRNA'ya AUG başlama kodonundan ya da 5′– çevirilmeyen bölgesinden bağlanması sonucu çevirinin başlatılmasının engellenmesi,

– mRNA'nın sekonder ve tersiyer yapısının değiştirilmesi sonucu hücre ribonükleazları tarafından daha çabuk yıkılmasının sağlanması ve son olarak,

– oligonükleotidin ön-mRNA'da ekson ve introna denk gelen segmentler arasındaki kavşak noktalarına bağlanması sonucu "kesip bitiştirme (splicing) olayı"nın bozulması (bu olaya kesip yapıştırma da denebilir).

(ii) İkinci yöntemde ribozim adı verilen özel oligoribonukleotid tipleri kullanılır ve bunlar hem hedef mRNA'ya bağlanmak ve hem de bağlanma yerinden zinciri koparmak suretiyle çeviriyi bozarlar.

(iii) Üçüncü yöntem antigen yöntemi (antijen diye okumayın!) diye bilinir. Oligonukleotid, DNA çift heliksine tamamlayıcı baz ardışımı üzerinden boylu boyunca bağlanır ve bağlanma bölgesinde üçlü heliks oluşur; böylece genin transkripsiyonunu engeller.

(iv) Dördüncü yöntem "sense" yaklaşımını kullanır. Tek iplik veya çift iplik halindeki oligonükleotid, transkripsiyon faktörleri gibi genin transkripsiyonu için kritik önemi olan proteinlere bağlanarak transkripsiyonu bozar ya da tek iplik şeklindeki RNA oligonükleotidleri transaktivatör proteinlere bağlanarak mRNA'nın çevirisini bozar.

Sentetik oligonükleotidlerle, patolojik önemi olan proteinlerin sentezinin yukarıda belirtildiği şekilde etkilenmesi suretiyle yapılan tedavi başlangıçta da belirtildiği halen potansiyel öneme sahiptir.

9. Konu
RESEPTÖRLER ve İLAÇ-RESEPTÖR İLİŞKİSİ

Ongun Onaran ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • Reseptörlerin izolasyonu, saflaştırılması ve moleküler biyolojisi • Reseptör aktivasyonu, sinyal transdüksiyonu ve reseptör sonrası olaylar • Reseptörün ligand bağlama özellikleri ve seçicilik • Reseptör kuramı ve agonizma •

Bazı ilaçlar gözlemlenen etkilerini hedef hücrelerde fonksiyonel önemi olan özgül protein molekülleri üzerinde bulunan ve hormonları, nöromediyatörleri ve diğer endojen etkin maddeleri "tanıyan" özel yerleri veya bölgeleri etkileyerek oluştururlar. Etkin endojen maddeleri ya da onlara yapıca benzeyen ilaç moleküllerini yüksek afinite ile (yani seçici olarak) bağlayıp hücresel etkinin başlamasına aracılık eden bu moleküllere reseptör denir. Protein yapısındaki bu reseptörler endojen maddeler için genellikle çok seçici olmakla birlikte bu seçicilikleri ilaç molekülleri karşısında sınırlı olabilir. Şöyle ki ilaç olarak bir reseptör türünü etkileyen ve aralarında üç boyutlu yapıları bağlamında yapı benzerliği gösteren çok sayıda molekül sentez edilip tıbbi kullanıma sunulmuş olabilir. Bu nedenle aynı reseptör birçok madde ile etkileşebilir.

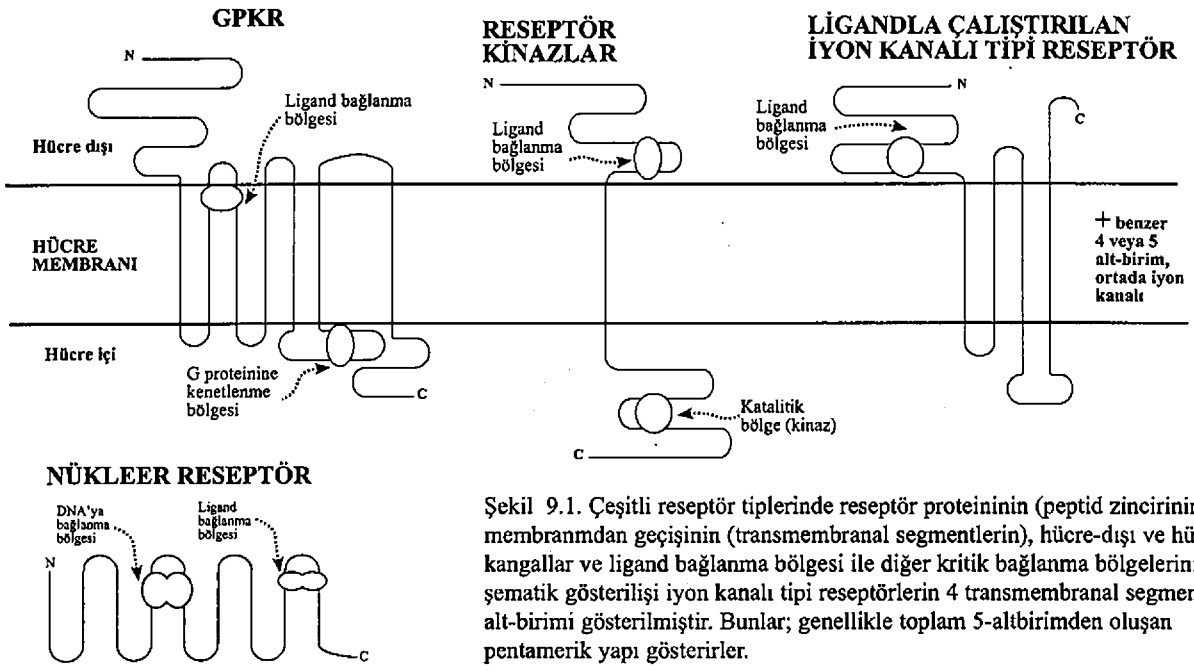
Belirli bir reseptör türüne yüksek afiniteli olarak bağlanan ve onu seçici şekilde etkileyen maddelere, işlevsel niteliği (örneğin endojen etkin madde, hormon, nöromediyatör veya lokal hormon, sitokin vb. ya da sentetik ilaçlar) bakımından ayırım yapılmadan ortak bir adla **ligand** denilir.

Reseptör molekülleri hücrenin değişik yerlerinde bulunabilirler. Örneğin katekolaminlerin ve peptid yapılı etkin maddelerin reseptörleri hücre membranında (zarında, diğer bir adla plazmalemmada) yerleşmişken, başka reseptörler (örneğin steroid hormon, tiroid hormonu ve retinoik asit reseptörleri) sitoplazmada ya da çekirdekte bulunabilirler (bkz. 76. Konu). Plazmalemmal reseptörlerden bazılarının yapıları ile membran içindeki yerleşimlerine 70. Konuda (bkz. Şekil 70.2), steroid hormon reseptörlerinin yapısal özelliklerine ise 76. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir. Reseptörler tanıdıkları sinyalin cinsine göre (örn. kolinerjik, adrenerjik, dopaminerjik reseptörler ya da insülin, anjiyotensin reseptörü gibi) adlandırılırlar ve harekete geçirdikleri biyokimyasal yolaklara (yollara), çalışma mekanizmalarına ya da yapılarına göre sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırma yapısal ortaklıkları da gösterir çünkü reseptörün yapısıyla işleyiş biçimi arasında sıkı bir ilişki vardır.

Reseptörlerin ana işlevi (genellikle hücresel olan) biyolojik kompartmanlar arasında iletişim sağlamaktır. Bunlar arasında en dikkate değer olanı hücre dışından hücre içine doğru olan "bilgi iletimidir". Burada bilgi iletiminden kasıt, hücre içine giremeyen bazı kimyasal habercilerin (nöromediyatör, hormon, otakoid vb.) hücre dışındaki varlığının ve konsantrasyonunun hücre içindeki metabolik şebekeye "bildirilmesidir". Kabaca bu olay, kimyasal bir sinyal olan hücre dışındaki etkin madde moleküllerinin görece çok daha büyük cüsseli, karmaşık yapılı bir protein olan reseptör molekülüne bağlanarak hücre içine doğru yayılan bir dizi biyokimyasal reaksiyonu başlatmasıyla gerçekleşir. Başlayan bu reaksiyon hücre tarafından integre edilir ve belirli bir biyolojik yanıta (kasılma, salgılama gibi) dönüştürülür. Bu sürece **transmembranal sinyalleme** veya **transmembranal sinyal transdüklenmesi** denir (transmembranal signalling, transmembranal signal transduction). Bu sürecin ayrıntılarına aşağıda değinilecektir. Şimdilik şunu söylemekle yetineceğiz: Bu reseptörlerin aktivasyonuyla başlayan süreç sayesinde hücreler dış ortamdaki değişiklikleri algılayıp durumlarını ona göre ayarlarlar. Hücrelerin dış ortam ile olan bu ilişkisi tek hücrelilerde hücrenin dışarıdaki değişiklikleri kaydedip durumunu belirlemesi için gereklidir (kemotaksis, fototaksis gibi). Buna karşılık çok hücrelilerde hücrelerin dış ortamın durumundan haberdar olmaları, organizmayı oluşturan değişik hücrelerin kendi aralarında iletişimi ile eşgüdümü (koordinasyonu) açısından özel bir anlam taşır. Çünkü, homeostatik denge, hatta organizmanın kendisi, akıl almaz derecede karmaşık olan bu "sinyalizasyon şebekesinin" sağladığı eşgüdüm üzerine kuruludur. Bu reseptörlere ilaçla müdahele edilmesi de doğal olarak hem hücrenin davranışını, hem de o hücrenin içinde yer aldığı biyolojik sistemin ("kontekst"in yani dokunun, organın, organizmanın) işlevini etkiler. Bu nedenle endojen habercileri tanıyan bu reseptörler, ilaç moleküllerinin etkilemesi istenilen farmakolojik hedeflerin hep başında gelmiştir.

Bütün proteinler gibi reseptör proteinleri de hücre tarafından belli hızlarda sentezlenir ve yıkılırlar (birbirini izleyen bu iki olaya tek bir adla reseptör "turnover"i denir). Çeşitli reseptörlerin yapım ve yıkım hızları çok çeşitli mekanizmaların kontrolü altındadır ve organizmadaki hücre türleri arasında heterojendir. Reseptörlerin yapım ile yıkım hızları arasındaki dinamik denge hücrenin hangi tür reseptörden ne zaman, ne kadar bulunduracağını belirler. Bu da hangi hücrelerin hangi kimyasal sinyallere hangi koşullarda ne kadar duyarlı (ya da duyarsız) olacağını belirler. Organizmanın hücrelerindeki bu heterojenliğin iyi tanınması hem daha seçici hem de hedefe yönelik ilaçların tasarlanmasına öncülük etmiştir (histamin H_2-reseptör antagonistlerinin mide asid salgısını azaltmakta ve kardiyoselektif β-adrenoseptör antagonistlerinin kardiyovasküler sorunlarda kullanılması gibi).

Reseptör-ligand etkileşmesinin, tetiklediği organ veya doku yanıtı bazında kantitatif olarak incelenmesi, vücut içindeki organda (*in vivo*) değil, daha basit ve daha az değişkenli bir ortam olan ve vücut dışında fizyolojik sıvılar içinde yaşatılan **izole organlar** üzerinde *in vitro* olarak yapılır. İlaç (ligand) moleküllerinin, reseptör molekülleri ile etkileşmesinin kantitatif olarak incelenmesi ise reseptörleri taşıyan hücrelerden oluşan dokuların homojenatları üzerinde fizyolojik sıvı ortamında yapılır. Bu tür incelemelerde kullanılan düşük ligand konsantrasyonlarını kimyasal olarak ölçmek zor olduğu için **radyoaktif izotopla** (örneğin ^3H yani tritiumla) **işaretlenmiş** ligand molekülleri kullanılır. Bu yönteme **radyoligand bağlama** yöntemi denilir. Bu yöntemle reseptör-ligand etkileşmesinde afiniteyi yansıtan ligand-reseptör disosiyasyon (ayrışma) sabiti



Şekil 9.1. Çeşitli reseptör tiplerinde reseptör proteininin (peptid zincirinin) hücre membranından geçişinin (transmembranal segmentlerin), hücre-dışı ve hücre-içi kangallar ve ligand bağlanma bölgesi ile diğer kritik bağlanma bölgelerinin şematik gösterilişi iyon kanalı tipi reseptörlerin 4 transmembranal segmentli bir alt-birimi gösterilmiştir. Bunlar; genellikle toplam 5-altbirimden oluşan pentamerik yapı gösterirler.

("radioligand dissociation constant") ölçülebilir. Ayrıca dokudaki reseptör sayısı (**maksimum bağlanma, C_{maks}**) hakkında bilgi edinilebilir.

Reseptörlerin moleküler yapıları, hücrede yerleşimleri, işlevsel özellikleri ve sınıflandırılmaları

Reseptörler moleküler yapılarına, aldıkları kimyasal sinyali hücredeki nihai etki yerine ulaştırmak için yakınlarındaki efektör moleküllere aktarma (transdükleme) mekanizmalarına ve hücredeki yerleşme yerlerine göre dört tipte olurlar.

(1) **G-proteini ile kenetlenen reseptörler (GPKR'ler/GPCRs,** "G-protein coupled receptors"): Tek bir uzun peptid zincirinden oluşan proteinlerdir. Peptid zinciri reseptör türüne göre farklı uzunluktadır. İçerdikleri amino asid rezidülerinin sayısı 1100'e kadar varabilir. Peptid zinciri hücre membranını bir yüzünden diğerine 7 defa geçerek membranın iç ve dış yüzünde kıvrımlar ("loops") oluşturur. Bu nedenle 7 transmembranal segmentli (7-TM) reseptörler diye de adlandırılır. Bu segmentlere denk gelen membran içine gömülmüş amino asid zinciri bölgeleri alfa-heliks konformasyonundadır. Onun için heptahelikal (7-heliksli) reseptörler adı da verilir. Bu tür reseptörlerin tipik örnekleri adrenerjik reseptörler (noradrenalin ve adrenalin ile aktive edilir) ve muskarinik tipteki kolinerjik reseptörlerdir (bu sonuncular asetilkolin ve muskarin adlı toksin ile aktive edilir). 7-TM reseptörlerin temel yapısı şematik olarak Şekil 9.1'de ve daha ayrıntılı olarak 70. Konuda gösterilmiştir (bkz. Şekil 70.3). Kendilerini etkileyen özgül ligand moleküllerini bağlamak için reseptör proteininin bir **hücre-dışı bağlanma bölgesi,** diğer bir adla alan'ı ("domain") vardır. Peptid mediyatörler gibi cüsseli ligandlar molekülün bu alanına bağlanır. Küçük moleküllü ligandlar (noradrenalin ve asetilkolin gibi) membran içinde transmembranal segmentler arasındaki dış yüze yakın olarak yerleşmiş bağlanma bölgelerine bağlanırlar. Protein molekülünün C-ucu hücre içine (sitoplazmaya) uzanır. N ucu ise hücre dışındadır.

GPKR'ler ilişkili oldukları efektör moleküllerle G-proteinleri (GTP'ye bağımlı proteinler) aracılığı ile ilişki kurarlar. Santral ve periferik sinir sisteminin nöromediyatörleri, bazı hormonlar ve sitokinler* hedef hücreleri bu reseptörler aracılığı ile etkilerler.

Membran içindeki segmentler arasında kalan zincir bölümleri hücre-içi (sitoplazmik) ve hücre-dışı kangallardan üçüncü sitoplazmik kangal görece diğerlerinden uzundur ve reseptör proteininin G-proteini ile kenetlenen bölgesi bu kangal üzerindedir.

GPKR'ler en fazla sayıda üyesi bulunan reseptör süperfamilyasını oluştururlar ve üyeleri molekülleri arasındaki homolojiye ve N-uçlarının uzunluğuna göre üç familya içinde toplanmıştır (Rang ve diğ., 2007):

(i) Rodopsin familyası: Rodopsin retinada çomak hücrelerde bulunan, ışığa-duyarlı (fotosensitif) reseptör tipidir. Kimyasal ligandlar tarafından değil, fotonlar tarafından fiziksel olarak aktive edilir. Retinanın çomak hücreleri tarafından ışığın algılanmasına aracılık eder. Retinada bol miktarda bulunduğundan yapısı en fazla incelenmiş bir GPKR'dir (bu nedenle familya ona göre adlandırılmıştır). Birçok amin yapılı nöromodülatörün, nöropeptidlerin, prostanoidlerin ve purinlerin hücresel etkisine aracılık eden reseptörler (adrenerjik, kolinerjik muskarinik ve bazı serotonerjik reseptörler gibi) bu familyadadır; ancak bunlar fotonlar tarafından değil, adı geçen endojen kimyasal etkenler tarafından aktive edilirler.

(ii) Sekretin/glukagon reseptör familyası: Adı geçen peptid hormonların etkilediği GPKR'lerdir.

(iii) Metabotropik glutamat reseptörleri ve kalsiyum sensörü reseptörler familyası: En küçük familyadır.

* İmmün sistem hücreleri tarafından salgılanan ve bu sistem ile ilgili diğer hücreleri etkileyen küçük peptid mediyatörlere sitokinler denir.

Adında geçen iki reseptör türünden başka $GABA_B$ reseptörünü de içerir. Hücre dışında kalan N-ucu en uzun olan reseptörlerdir ve ligand bağlanma bölgeleri bu kısımda bulunur.

G-proteini ile kenetlenen reseptörlerin etkisine aracılık eden **G-proteinleri**, membran içinde yerleşmiş, çok sayıda alt-tipi olan bir protein familyasıdır. α, β ve γ alt-birimlerinin bağlanması ile oluşan bir **trimer** ($G_{\alpha\beta\gamma}$) yapısına sahiptir. Yanındaki ilişkili olduğu reseptör aktive edilince G_α alt-birimi, $G_{\beta\gamma}$ alt-birimi kompleksinden ayrılır. Serbest kalan G_α, G proteininin membranda ilişkili olduğu efektör molekülü (örneğin adenilil siklaz enzimini veya fosfolipaz C enzimini) aktive eder. G_α alt-birimi üzerinde GTP (guanilil trifosfat) bağlanma yeri vardır. G_α'nın transdükleme işlemini başlatabilmesi için GTP ile bağlanarak aktive edilmesi gerekir. Bu alt-birim GTPaz aktivitesine sahiptir ve GTP'nin bu enzimle GDP'ye hidrolizi sonucu G_α inaktif duruma geçer. İlişkili olduğu reseptörün aktivasyonu sonucu G_α, GTP ile tekrar bağlanarak yeniden aktive edilir. Ortamda reseptörü aktive eden ligand molekülleri bulunduğu sürece bu döngü devam ettirilir.

G-proteinlerinin başlıca alt-tipleri G_s, G_i, G_o ve G_q'dür. Yukarıda açıklandığı gibi bunların aktif şekilleri $G_{\alpha s}$, $G_{\alpha i}$, $G_{\alpha o}$ ve $G_{\alpha q}$'dür. G_α alt-biriminin şimdiye kadar 20'den fazla alt-tipi belirlenmiştir. Yukarıda yazılan s, i, o (sıfır değil o harfi gibi okunur) ve q alt-simgeleri ile gösterilen bu önemli G_α alt-tiplerinin ilk ikisi adenilil siklazı sırasıyla stimüle ve inhibe eder. o alt-tipi daha çok sinir sistemi hücrelerinde bulunur ve işlevi bakımından s alt-tipine benzer, q alt-tipi ise fosfolipaz C enzimini aktive eder. Ayrışmadan kalan $G_{\beta\gamma}$ alt-birimleri ilişkili oldukları G_α alt-biriminkine benzer etkinlik gösterir; ancak etkinlik kazanmaları için GPKR'lerin aşırı derecede uyarılmaları gerekir.

G_α alt-biriminin etkilediği efektör molekül aslında çok basamaklı bir efektör sisteminin veya özel adıyla trandükleme sisteminin başlangıcıdır. Örneğin düz kas hücrelerinde GPKR'lerin ligandlar tarafından uyarılması ile oluşan aktive G_α alt-biriminin başlattığı bir transdükleme sisteminin basamakları kısaca aşağıdaki gibidir:

G_α → Adenilil siklaz →sAMP (ikinci ulak) →Protein kinaz A → Fosfoproteinler (Protein fosforilasyon kaskadı) → Myozin hafif zincir kinazı (MHZK) → Myozin fosforilasyonu → Düz kasın kasılması (Hücre yanıtı) Ayrıca bkz. 70. Konu Şekil 70.10 ve 76. Konu Şekil 76.8B.

Fosfolipaz C'nin aktivasyonu hücre membranında bulunan fosfatidilinozitol 4,5-bifosfatı ($PİP_2$) hidroliz ederek **iki tane farklı ikinci ulak (DAG/ diasilgliserol ve $İP_3$/ inozitol 1,4,5-trifosfat)** meydana getirir. Bu ikinci ulaklar ("second messengers") da protein fosforilasyonu yapan bir dizi kinazları aktive ederek fonksiyonel proteinlerin ardarda fosforilasyonu sonucu hücre yanıtını oluşturur (bkz. Şekil 8.1).

G proteinlerinin, dolayısıyla G proteinine kenetli reseptörlerin hücrede etkiledikleri hedef proteinlerin (efektörlerin) başlıcaları şunlardır: (i) adenilil siklaz enzimi (sAMP oluşması), (ii) fosfolipaz C enzimi (inozitol trifosfat ve disasilgliserol oluşması), (iii) iyon kanalları (özellikle Ca^{2+} ve K^+ kanalları) ve (iv) Rh_o A/Rh_o kinaz sistemi (bazı GPKR'ler $G_{12}/_{13}$ alt-tipi G proteini üzerinden Rh_o adlı küçük bir GTPaz'ı ve Rh_o kinaz sistemini aktive eder, bkz. 76. Konu).

(2) **İntrinsik (içsel) kinaz etkinliği gösteren reseptörler ve ekstrinsik (dışsal) kinazlarla ilişkili reseptörler ve benzerleri:**

Birinci türdeki reseptörler, GPKR'ler gibi zincir şeklinde büyük moleküllü proteinlerdir; onlardan farklı olarak molekülleri hücre membranı içinden bir kez geçer (Şekil 9.1). Tek bir transmembranal segmentleri ve **ligand tanıma (bağlanma) bölgesi**ni taşıyan uzun bir hücre-dışı zincirleri vardır. **Katalitik bölgeleri** yani kinaz kısmı sitoplazma içindeki kuyruk kısımlarında yerleşmiştir. Ligandla aktive edilince iki reseptör proteini birbiriyle birleşerek **dimer** oluşturur. İnsülin reseptörleri istirahat halindeyken de dimerik yapıdadır (bkz. 77. Konu, Şekil 77.3).

Bu tür reseptörler, büyüme faktörleri, mitojenler ve sitokinler gibi peptid ligandların genomik (gen transkripsiyonunu artırıcı nitelikteki) etkilerine aracılık ederler. Büyüme faktörü reseptörü olanlar hücre-içi kısımlarında genellikle *tirozin kinaz etkinliği* gösterirler; bu tür kinazlara, **"reseptör tirozin kinazlar"** denilir (reseptörlü tirozin kinazlar da denilebilir). Bu sınıftaki reseptörlerin az sayıdaki türleri ise hücre-içi kısımlarında tirozin kinaz değil, serin/treonin kinaz etkinliği gösterir. Sitokin reseptörü olanlar ise intrinsik (içsel) enzim etkinliği göstermezler; fakat ligandla aktive edildiklerinde sitoplazma içindeki belirli **dışsal kinazları** (jak yani janus kinazı gibi) ve benzeri kinazları aktive ederler.

Bu tür reseptörlerle ilişkili hücre-içi transdükleme sistemlerinin çalışması, bu sistemlerde (hiyerarşide) yer alan proteinlerin bir önceki kinaz tarafından fosforile edilmesi (ve daha sonra fosforilazlar tarafından defosforile edilerek istirahat haline getirilmesi) esasına dayanır. Bu nedenle transdükleme, **kinaz kaskadı** denilen kinaz dizilerinin veya ardışımlarının ("sequence") peşpeşe aktive edilmesi suretiyle sağlanır. Büyüme faktörü reseptörleri ile ilişkili bir kinaz kaskadı, ilk basamağı oluşturan Ras adlı kinazla başlayan ve Ras → Raf → MEK → MAP basamaklarını içeren *mitojenle aktive edilen protein (MAP) kaskadı*dır. Sitokin reseptörü ile ilişkili kinaz kaskadı ise Jak ile başlar. Her iki kaskadın da sonunda belirli transkripsiyon faktörleri aktive edilerek çekirdeğe geçerler. Jak ile ilişkili sitokin reseptörleri üzerinden uyarılan kaskadın aktive ettiği transkripsiyon faktörlerine stat'lar denilir ve bu kaskada *Jak/stat yolağı* adı verilir. Bu reseptör sınıfında atriyal natriüretik faktör (ANF)'nin aktive ettiği guanilil siklazla ilişkili özel bir reseptör de bulunur. İlave bilgi için ayrıca bkz. 70. Konu, bölüm 1A'da f) alt-bölümü.

(3) **Nükleer reseptörler:** Bundan önceki reseptörler gibi gen transkripsiyonunu hedef alan (yani transkripsiyonu aktive eden veya baskılayan), fakat hücre membranında değil de hücre sitoplazmasında ve/veya hücre çekirdeğinde yerleşmiş olan reseptörlerdir. Ligandları lipofilik nitelikte olan maddelerdir ve hücre membranını aşarak kolayca sitoplazma ve çekirdek içine girerler.

Nükleer reseptör proteinin temel yapısı Şekil 9.1'de gösterilmiştir. İlk bulunan örnekleri steroid hormon reseptörleridir. Bu hormonların nükleer reseptörlerle etkileşmeleri, reseptörün DNA'ya ve liganda bağlanma bölgeleri, aktive edilmiş reseptör dimerinin hedef gen ve onun düzenleyici bölgesi ile etkileşmeleri 76. Konuda açıklanmıştır (bkz. Şekil 76.10).

Nükleer reseptörler ikisi ana sınıf ve biri ara (hibrid) sınıf olmak üzere ***3 sınıfa ayrılırlar*: Sınıf I'de** estrojen, progesteron ve diğer hormon reseptörleri bulunur. Bunlar ortamda ligand (örneğin hormon) yokken hücrenin sitoplazması içinde yerleşmişlerdir. Ligandla birleşince aktive edilirler ve iki reseptör proteini birleşerek dimer haline geçip sitoplazmadan çekirdek içine taşınırlar (translokasyon olayı); böyle bir dimeri oluşturan iki monomer protein aynı olduğu için oluşan yapı bir homodimerdir.

Sınıf II'deki reseptörler, ortamda ligand yokken yani istirahat halinde iken de çekirdek içinde yerleşmişlerdir. Ligandla aktive edilince liganda özgül reseptör proteini, genellikle liganda özgül olmayan retinoid reseptör proteini (RXR) ile birleşerek etkin heterodimer haline geçer. Bu sınıfta, **"peroksizom proliferatörü (PP) ile aktive edilen reseptörler" (PPAR'ler),** kolesterolü tanıyan ve onun sensörü işlevi yapan karaciğer oksisterol reseptörü (LXR, liver oxysterol receptor), farnesoid (safra asidi) reseptörü (FXR) ve ilaçlar dahil vücuda dışarıdan giren yabancı kimyasalları (ksenobiyotikleri) tanıyan ksenobiyotik reseptörü (SXR)* ve işlevi bakımından SXR'ye benzeyen androstan reseptörü (CAR/constitutive androstane receptor) bulunur; sonuncu reseptör türü sadece androstanı değil, SXR'nin yaptığı gibi bazı ilaçları da tanır. Karaciğer hücrelerindeki SXR (PXR) ve CAR gibi nükleer reseptörlerin ilaçlar ve diğer ksenobiyotikler tarafından aktivasyonu, genomda CYPA34, CYP2D6 ve CYP2C9 gibi ilaç metabolizmasında rol oynayan enzimlerin sentezini kontrol eden **genlerin transkripsiyonunu artırır** ve bu enzimleri indükler (bkz. 5. Konu) yani bu karaciğer enzimlerinin sentezini artırır. Böylece bu reseptörler, bu kimyasalların zararlı etkisine karşı organizmanın korunmasına aracılık ederler. Özgül reseptör proteini ve RXR'dan oluşan heterodimerlerin bazı türleri (permisif türler), hem özgül reseptörün hem de RXR'ın ligandları ile aktive edilir, bazı türleri ise sadece RXR'ın ligandları (retinoidler gibi) ile aktive edilir.

Ara sınıfta tiroid hormon reseptörleri (TR), D vitamini reseptörü (VDR) ve retinoik asid (A vitamininin vücuttaki aktif şekli) reseptörü (RAR) bulunur. Bunların II. sınıftaki reseptörlerden farkı, genomu etkileyebilmeleri için RXR ile mutlaka birleşmiş olmalarının gerekmesidir.

(4) **Ligandla çalıştırılan iyon kanalı tipi reseptörler** (ligand-gated reseptors): Bunlara **reseptörlü iyon kanalları** da denilebilir. Eksitabl hücrelerde (nöronlar ve kas hücreleri gibi) **eksitasyon olayı** hücre içine belirli bir düzene göre Na^+ ve Ca^{2+} iyonlarının girişi ile ve ikincil olarak K^+ iyonlarının hareketi ile sağlanır. İki lipid tabakalı hücre membranı lipofilik oluşu nedeniyle elektriksel yükü olan iyonların doğrudan geçişine elverişli değildir. Bu nedenle söz konusu iyonlar eğer özel taşıyıcıları (transportörleri) yoksa membranda bulunan ve onun iç yüzünden dış yüzüne kadar uzanan, içi su dolu iyon kanallarından geçmek suretiyle hücreye girerler ve oradan dışarı çıkarlar. Eksitabl hücre membranında yerleşmiş iyon kanallarının bir bölümü, bir reseptörle ilişkili değildir, **elektriksel uyarılar (membran depolarizasyonu)** tarafından doğrudan etkilenmek suretiyle açılıp kapatılırlar.

Bu kanallar *açık veya kapalı iki durum*da bulunur. Kanal açılınca içinden sözü edilen iyonların geçiş yönü (dışarıdan içeriye veya içeriden dışarıya) membranın iki yüzü arasındaki **elektrokimyasal gradiente** (iyon konsantrasyonu veya elektriksel yük farkına) ve membranın depolarizasyon derecesine bağlıdır. Voltaj klamp tekniği denilen teknikle bir eksitabl hücrede membranın depolarizasyon durumuna göre iyon kanallarının açılıp kapanma olayları incelenebilir. Bir mikropipetin ucuna sıkıca "yamanmış" bir membran parçası içindeki tek bir iyon kanalının iyon geçirgenliği (kondüktansı), **yama ("patch") klamp tekniği** ile pikosiemens birimi kullanılarak ölçülebilir. Kanal, açık (veya aktif) durumda bir veya birkaç milisaniye gibi çok kısa süre kalır, sonra kapanır (inaktif duruma geçer). Koşullara göre değişen bir sıklıkta (frekansta) açılma ve kapanma olayları birbirini izler. Kısa süren açık kalma süresi (bir veya birkaç milisaniye) içinde nikotinik asetilkolin reseptörü tipi bir kanaldan saniye üzerinden standardize edilen Na^+ iyonu geçişi 10 milyon iyona erişebilir ve bu sınırı geçebilir (Rang ve diğ., 2007).

Üzerinde bir reseptör bölge taşıyan iyon kanallarının ilk bulunanı ve en fazla incelenmiş olanı, bir nörotransmiter olan asetilkolin tarafından ve sigara dumanında bulunan nikotin tarafından aktive edilen *nikotinik asetilkolin reseptörü*dür. Bu reseptör, hücre membranının bir yüzünden diğerine ulaşan **5 protein alt-birim**inin, ortasında sıvı ile dolu bir kanal meydana getirecek şekilde bir araya gelmesi ile oluşur; alt-birimler α, β, γ ve δ simgesi ile gösterilir. İçinde kanal bulunan bu reseptör genellikle iki alfa ve birer β, γ ve δ alt-birimi içerdiği için **pentamerik** bir yapıya sahiptir. Asetilkolin ve benzeri ligandları bağlayan bölge ("domain"), alfa alt-birimleri ile ona bitişik diğer alt-birimler arasına gelecek şekilde kanalın dış deliğine yakın bir yerleşim gösterir (bkz. 70. Konu, Şekil 70.6). Bu tür reseptörlerin diğer bir örneği, GABA tarafından çalıştırılan $GABA_A$ reseptörüdür. Bu reseptörün temel yapısı ve çalışma mekanizması 59. Konuda açıklanmıştır (bkz. Şekil 59.2). Konumuz dışında kalan reseptörsüz kanalların yapısal özellikleri ve çalışma mekanizmaları 56. Konuda açıklanmıştır (bkz. Şekil 56.1).

Bugün hem membran reseptörlerinin hem de hücre-içi reseptörlerin çoğu saflaştırılabilmiş, reseptörleri kodlayan cDNA'lar klonlanmış, amino asid dizileri saptanmış, hatta X-ışını kristalografisi ile moleküler dinamik simülasyon teknikleri birleştirilerek bazı reseptörlerin üç boyutlu yapıları bile aydınlatılmıştır. Çeşitli reseptörlerin yapısal ve işlevsel özellikleriyle ilgili ayrıntılar kitabın ilgili konularında ele alınmıştır. Radiyoaktif izotoplarla işaretli reseptör ligandları kullanılarak reseptörlerin ilaç ya da endojen **habercileri tanıma ve bağlama özellikleri,** çeşitli moleküler biyolojik-biyokimyasal teknikler kullanılarak bu reseptörlerin **sinyal transdükleme özellikleri** ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ya da otoradiyografik teknikler kullanılarak reseptörlerin **dokular ile organlardaki dağılımı** saptanabilmiştir. Farmakolojinin gelişiminde çok önemli yeri olan bu önemli tekniklere bu kadar değinmekle yetineceğiz çünkü bu araçların ilkeleri ile ayrıntıları kitabın hem amacı hem de kapsamı dışındadır.

Reseptörün ligand bağlama özellikleri ve seçicilik

Reseptör proteinleri üzerindeki fizyolojik mediyatör (aracı) moleküllerini ya da ilaç molekülünü bağlama böl-

* Kemiricilerdeki eşdeğeri PXR simgesiyle gösterilen pregnan X reseptörüdür (PXR).

geleri, proteinlerin üç boyutlu yapısındaki karmaşık zenginlik sayesinde şaşırtıcı bir seçicilik gösterir. Aslında bu seçicilik bütün proteinlerin birbirleriyle ya da küçük moleküllerle etkileşiminde karşılaştığımız genel bir özelliktir (antijenin antikora, substratın enzime bağlanmasında, ya da iyon kanallarının, hemoglobinin ve birçok enzim proteininin alt-birimlerinin bir arada tutulmasında olduğu gibi). Ama biz burada yalnız reseptör proteinleri üzerinde duracağız. Reseptörler de bütün proteinler gibi bazı kimyasal maddeleri diğerlerine göre daha kolay bağlama eğilimindedirler. Bugün çok ayrıntılı ölçüm verilerine dayanan geçerli kuramsal hesaplamalara karşın bu seçiciliğin temelleri fizokokimyasal düzeyde tümüyle anlaşılamamıştır. Öte yandan bu seçicilik tahmin edilebilecek nedenlerle farmakolojik bakımdan çok önemli olduğundan bu konuda olağanüstü bir ampirik bilgi birikimi vardır. Bu birikimi burada özetlemek doğal olarak mümkün değildir. Biz burada yalnızca **bazı temel ilkelere** değinmek ve **birkaç örnek** vermekle yetineceğiz:

1) Seçicilik sınırsız değildir. Bir reseptöre özgül olan (endojen ya da eksojen) bir ligand yüksek konsantrasyonlarda özgünlüğünü koruyamayabilir. Örneğin izoproterenol β-adrenerjik reseptörlere özgül olarak bağlanır, ama yüksek konsantrasyonlarda α-adrenerjik reseptörlere de bağlanabilir. Farmakolojide bu örneklerin binlercesini bulmak mümkündür. Seçicilik ligandların görece düşük konsantrasyonlarında bu arada fizyolojik aracıların fizyolojik konsantrasyonlarında belirgindir.

2) Ligandların kimyasal olarak birbirlerine benzememesi reseptörün onlar arasında seçim yapacağı anlamına gelmez. Örneğin, opioid reseptörlerin endojen peptid ligandlarından kimyasal olarak çok farklı olan non-peptid ligandlar (nalokson gibi) bu reseptörlere en az endojen ligandlar kadar iyi bağlanabilir. Farmakoloji literatürü buna benzer bir çok örnekle doludur.

3) İki maddenin birbirine çok benzemesi de reseptörün onları ayırt edemeyeceği anlamına gelmez. Örneğin dopamin reseptörleri, birbirine çok benzeyen iki katekolamin olan noradrenalin ve dopamini çok iyi ayırt eder. Buna çok çarpıcı bir örnek de reseptörün neredeyse her zaman ligandların stereoizomerlerinden birini ötekine göre çok daha iyi tanımasıdır. Oysa **stereoizomerler** (bunlara **enantiyomer** de denir) kimyasal olarak birbirlerinin tam aynısıdır. Tek farkları, yapılarındaki asimetrik bağ yapmış karbon atomları nedeniyle moleküllerin üç boyutlu yapısının birbirinin ayna üzerindeki simetriği olmalarıdır.

Ligandın reseptöre bağlanmasında mümkün bütün kimyasal bağ çeşitleri rol oynayabilir (kovalent, elektrostatik [iyonik ya da dipol], hidrojen, hidrofobik, van der Waals ağları vb.). Ama çoğunlukla ligand-reseptör bağlanması geri-dönüşlü yani reversibl'dir. Dolayısıyla bağlanmada kovalent bağ dışındaki, enerjisi düşük bağlara çok daha sık rastlanır. Kovalent bağ yaparak geri-dönüşsüz bağlanma farmakolojide olağandışı bir durumdur, rastlandığında özellikle belirtilir (geri-dönüşlü reseptör antagonistleri ya da geri-dönüşsüz enzim inhibitörleri gibi).

RESEPTÖR KURAMI ve AGONİZMA*

Reseptörlere bağlanarak reseptörleri aktive eden ve onlarla ilişkili süreçleri başlatan, dolayısıyla gözlemlenebilir bir dolaysız (direkt) biyolojik yanıta yol açan maddelere **agonist** dendiği yukarıda belirtilmişti. Agonistler, reseptörlerin vücuttaki endojen ligandları olabildikleri gibi organizmaya yabancı, sentetik ya da doğal kaynaklı kimyasal maddeler de olabilirler. Bu bölümde farmakolojinin en genel ve gelişkin kuramlarından biri olan reseptör ve agonizma kuramını ana çizgileriyle ele alacağız.

Bir agonistin oluşturduğu biyolojik yanıtın şiddetinin, agonistin reseptörleri işgal etme oranıyla ilişkili olduğu düşünülür. Bu düşünce, 20. yüzyılın başında konsantrasyon-yanıt ilişkilerinin ilk formülasyonuna öncülük etmiştir. Daha önce de sözettiğimiz gibi reseptörle agonist arasındaki ilişki tersinir bir kimyasal bağlanmadır. Dolayısıyla herhangi geri-dönüşlü **kimyasal tepkime (reaksiyon)** gibi gösterilebilir:

$$A + R \xrightarrow{K} AR$$

Burada R, reseptörü A, agonisti AR de agonist-reseptör kompleksini simgeler. K ise bu tepkimenin denge sabitidir. Başlangıç koşulları ne olursa olsun bu koşullar sabit kaldığı sürece böyle bir tepkime, sonunda belli bir dengeye ulaşır (yani agoinst ile reseptörün birleşerek kompleks oluşturma ("association") hızı, agonist-reseptör kompleksinin ayrışma ("dissociation") hızına eşit olur). Bu durumda tepkimeye giren bileşenlerin konsantrasyonları hep sabit kalır ve tepkimenin denge sabiti olan K (disosiyasyon denge sabiti), sözkonusu üç bileşeninin konsantrasyonu ([A], [R], [AR]**) cinsinden şöyle tanımlanır:

$$K = \frac{[A][R]}{[AR]}$$

Başka bir deyişle, böyle bir tepkimede bileşenlerin başlangıç konsantrasyonları ne olursa olsun, tepkime dengelendiğinde üç bileşenin denge konsantrasyonu sabit bir K değerini sağlayacak biçimde dağılır. K nın değeri ise ortamla ilgili bir çok parametrenin yanı sıra agonist ile reseptörün kimliğine bağlıdır. Dolayısıyla K, belirli bir agonist-reseptör çiftinin bağlanma tepkimesi için karakteristik bir değerdir.

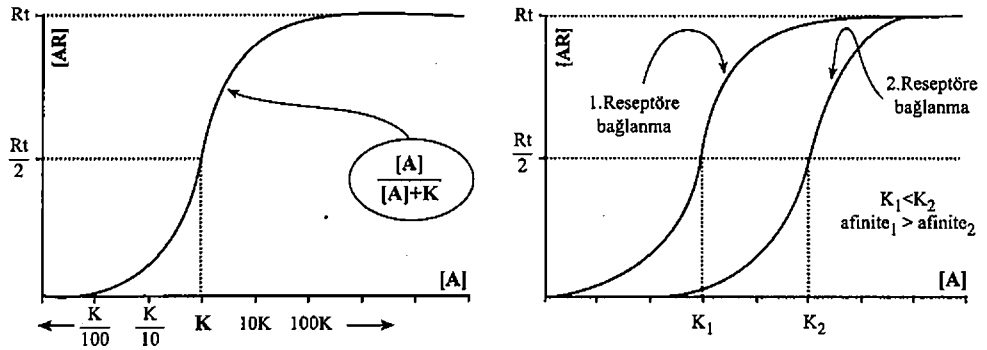
Tepkimeye giren kütleler korunduğu sürece toplam reseptör konsantrasyonu (Rt) her zaman bağlı (AR) ve serbest (R) reseptörlerin toplamına eşit olacaktır: Rt = (R)+(AR). **Kütle korunum ilkesini** K'nin yukarıdaki tanımı ile birleştirerek bağlı reseptör konsantrasyonu (ya da bağlanma veya işgal oranı, p) şöyle gösterilebilir:

$$[AR] = \frac{Rt[A]}{[A]+K} \quad \text{ve} \quad \frac{[AR]}{Rt} = \frac{[AR]}{[A]+K} \qquad (1)$$

Bu ilişki bize, denge sabiti K olan bir agonistin hangi konsantrasyonda ne kadar (ya da ne oranda) reseptör bağlayacağını gösterir. Örneğin agonist konsantrasyonu sıfır olduğunda işgal oranı da sıfırdır, ya da agonist konsantrasyonu, disosiyasyon sabitinden çok daha büyük olduğunda işgal

* Bu konu Kitabın 10. Baskısının 11. Bölümünde daha yalın olarak açıklanmıştır, ek bilgi için oraya da bakılabilir

** Köşeli parantez, içindeki nesnenin molar konsantrasyon değerini gösterir.



Şekil 9.2. Açıklamalar için metne bakınız.

oranı %100 e yakındır ([AR]/Rt ≈1), yani neredeyse hücre üzerinde bulunan o agoniste özgü bütün reseptörler agonistle bağlıdır. Dikkat edilirse agonist konsantrasyonu K ya eşit olduğunda [AR]/Rt=1/2 dir yani işgal oranı %50 dir. Başka bir deyişle agonistin disosiyasyon sabiti reseptörlerin %50 sini işgal etmek için gerekli agonist konsantrasyonu olarak düşünülebilir. Yani bu değer agonistin hangi konsantrasyonlarının reseptörleri bağlamak için yeterli olduğu konusunda bilgi verir. Ligand molekülünün **bağlanma gücü**nün ("potens"inin) bir ölçüsü olarak kullanılan **afinite** de 1/K dan başka birşey değildir. Yani yüksek afiniteli bir agonist, bağlanma potensi yüksek, disosiyasyon sabiti küçük ve düşük konsantrasyonlarında reseptörüne bağlanabilen agonist demektir. Bu durum aynı zamanda **moleküler seçiciliğin** de temelini oluşturur. Örneğin, çeşitli reseptörlere bağlanabilen bir agonist bu reseptörlere değişik afiniteler gösteriyorsa, bu agonist belli bir konsantrasyonda belli bir reseptöre diğerlerine göre çok daha yüksek oranda bağlanabilecektir ve böylece o reseptöre seçici olarak bağlanmış sayılabilecektir. Bu durum kuşkusuz belirli konsantrasyonlar için geçerlidir: Agonistin konsantrasyonu arttıkça afinite gösterdiği bütün reseptörleri (düşük afinite gösterdikleri de dahil) er geç doyuracaktır. Dolayısıyla ligandların reseptörler için gösterdiği seçicilik yukarıda da belirttiğimiz gibi göreli bir kavramdır. Tüm bu kavramlar Şekil 9.2'de grafiklerle özetlenmiştir: birinci grafikte disosiyasyon sabiti K olan bir ligandın konsantrasyonu ile (x ekseni) reseptöre bağlanması (y ekseni) arasındaki ilişki görülmektedir. İkinci grafikte ise iki farklı tip reseptöre 100 kat farklı afinite gösteren bir ligandın bu reseptörleri bağlama özellikleri gösterilmiştir; bu grafikte ligand konsantrasyonu örneğin K_1'in 10 katı olduğunda birinci tip reseptörlerin %85'ini doyururken ikinci tip reseptörlerin yalnızca %10'unu işgal edebilmektedir. Yani bu konsantrasyonlarda ligand, birinci reseptörü seçiyormuş gibi görünmektedir. Oysa aynı grafikte ligand konsantrasyonu $100K_2$ olduğunda her iki reseptörün de neredeyse %100'ünü işgal edebilmektedir. Yani artık reseptörleri seçememektedir.

Yukarıda agonist konsantrasyonu ve reseptör işgali için verdiğimiz ilişki, **konsantrasyon-yanıt ilişkisi**ne o kadar çok benzer ki 20. yüzyılın başında bu benzerlik reseptör işgali ile yanıt büyüklüğü arasındaki ilişkinin doğru orantılı olduğu düşüncesine yol açmıştır. Buna dayanarak yanıt oranının da (yanıt / maksimum yanıt oranının) yukarıdaki bağlanma oranı gibi yazılabileceği ileri sürülmüştür:

$$\frac{\text{YANIT}}{\text{Maksimum YANIT}} = \frac{[A]}{[A]+K}$$

Bu formülasyon üstü örtük olarak konsantrasyon-yanıt ilişkilerinden ölçülen EC_{50} **değeri**yle, agonist bağlanmasının disosiyasyon sabitinin (K) aynı şey olduğunu, maksimum biyolojik yanıtın bütün reseptörlerin işgaliyle oluştuğunu ileri sürer. Ama sonra yeni agonistlerin bulunması ve araştırılmasıyla ve agonistlerin reseptörlerine bağlanma oranın doğrudan ölçülebilmesini sağlayan tekniklerin gelişmesiyle durumun pek de öyle olmadığı anlaşılmıştır. Yüzyılın ikinci yarısındaki gözlemler yüksek etkililikli bazı agonistlerin, reseptörlerin küçük bir bölümünü işgal etmekle maksimum yanıtı oluşturabildiklerini, bazılarınınsa bütün reseptörleri işgal etmelerine karşın maksimum yanıtı oluşturamadıklarını ortaya koymuştur. Bu gözlemler yedek reseptörler kavramının da ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bir dokuda yüksek etkililik (efikasite*) gösteren bir agonistin maksimum etki oluşturan en düşük konsantrasyonu uygulandığı zaman dokuda işgal edilmeden kalan reseptörlere **yedek reseptörler** veya **reseptör rezervi** adı verilir.

Böylece reseptör işgalinin, **yanıt büyüklüğü**nü belirleyen yegane parametre olmadığı anlaşılmıştır. Sonuçta, eski düşüncenin yerine, reseptör-agonist kompleksinin hücrede **uyarı oluşturma yeteneği** diyebileceğimiz bir parametrenin de hesaba katıldığı yeni bir teori geliştirilmiştir. Bu düşünceye göre aynı reseptörün değişik agonistlerle yaptığı komplekslerin hücreyi uyarabilme yetenekleri farklıdır. Agonistler arasındaki bu fark, onlar arasında EFİKASİTE (etkililik) bakımından var olan farkın göstergesidir. Yani, bir agonistin reseptöre olan afinitesinin yanı sıra, reseptörle yaptığı kompleksin uyarı oluşturma verimini anlatan bir de efikasitesi (etkililiği) vardır. Agonistin potensini (gravimetrik etki gücünü) bu iki değer birlikte belirler. Stephenson'un ortaya attığı, sonra da Furchgott'ın parlattığı bu teori gelişerek ve değişerek bugüne kadar gelmiş, genel geçerliliğini koruyan yegane teoridir. Bu nedenle bu terorinin ana hatlarını anlamakta yarar vardır:

1) Biyolojik yanıt (y), agonist-reseptör kompleksinin yarattığı uyarının (S) doyurulabilir bir işlevidir (f).$y = f(S)$. f, hücrenin özelliklerine bağlıdır ama işlevsel biçimi belirsizdir. f hakkındaki tek varsayım monoton olmasıdır, yani $f(S_1) = \leftrightarrow S_1 = S_2$. Buna "yokluk (null) hipotezi" denir ve

* Efikasite (efficacité) Fransızca bir sözcüktür İngilizcesi "efficacy"dir.

birçok deneysel tasarımda çok önemli yeri vardır (aşağıda yeniden değinilecektir).

2) Uyarı (S), hücre membranı üzerinde bulunan her bir agonist-reseptör kompleksinden gelen bağımsız bireysel uyarıların toplamıdır.

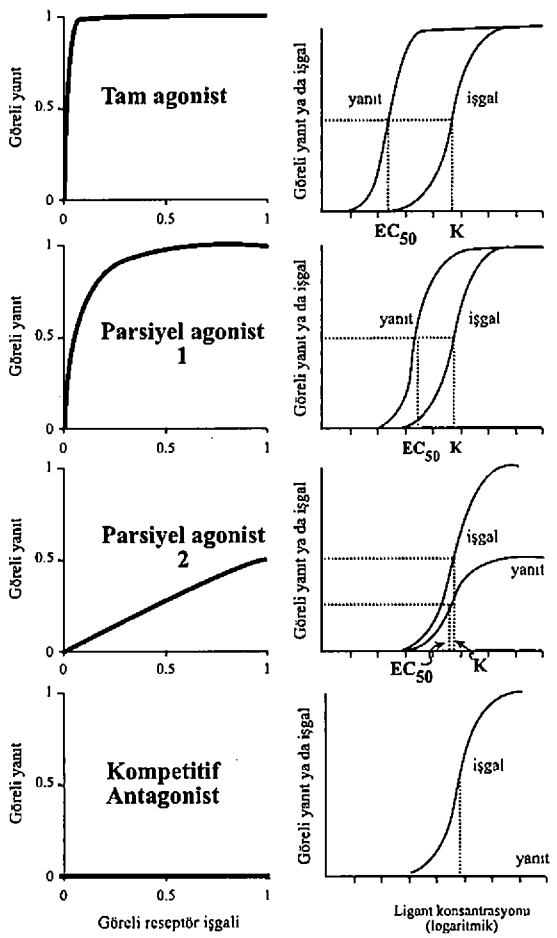
3) Her bir agonist-reseptör kompleksi, agonistin efikasitesi kadar stimulus oluşturur. Yani bu teori çerçevesinde agonist efikasitesi (ε) bir molekül agonist-reseptör kompleksinin oluşturduğu birim uyarı olarak tanımlanmıştır.

4) Dolayısıyla toplam uyarı, agonist-reseptör kompleksinin miktarı [AR] ile birim uyarı olan efikasitenin çarpımı kadardır: S=ε[AR].

5) Agonist-reseptör kompleksinin miktarı ise toplam reseptör miktarı (Rt) ile işgal oranının (p) çarpımına eşittir. İşgal oranı da agonist konsantrasyonuna ve agonist-reseptör kompleksinin disosiyasyon sabitine bağlıdır [yukarıda agonistin reseptöre bağlanmasıyla ilgili verilen analize bakınız: $y=f(\varepsilon.Rt.p)$ ve $p = [A]/([A]+K)$].

6) Sonuç olarak gözlemlenen yanıt, agonistin konsantrasyonuna, reseptöre olan afinitesine, efikasitesine, toplam reseptör miktarına ve hücreye özgü olan uyarıyı yanıta dönüştürme "makinasına", yani f'ye bağlıdır.

Belli bir reseptör için, bir agonistin afinitesi ne olursa olsun efikasitesi bir diğer agonisten daha düşükse bu agoniste PARSİYEL AGONİST, o reseptörün bilinen agonistleri içinde en yüksek efikasiteye sahip olanlarına da TAM AGONİST denir. Bir agonistin efikasitesi sıfır ise, bu tanım gereği agonist olamaz çünkü bunun anlamı şudur: o ligand reseptöre belli bir afiniteyle bağlanıyordur ama uyarı oluşturma yeteneği yoktur, yani yanıt oluşturmuyordur. Bu maddeler de en az agonistler kadar önemlidir, çünkü, yanıt oluşturmamalarına karşın reseptöre bağlanarak efektif agonistlerin bağlanma şansını ve etkililiğini azaltırlar, böylece agonistlerin yanıt oluşturmalarını engellerler. Bundan dolayı bu maddelere yarışan/rekabet eden anlamında KOMPETİTİF ANTAGONİST denir.

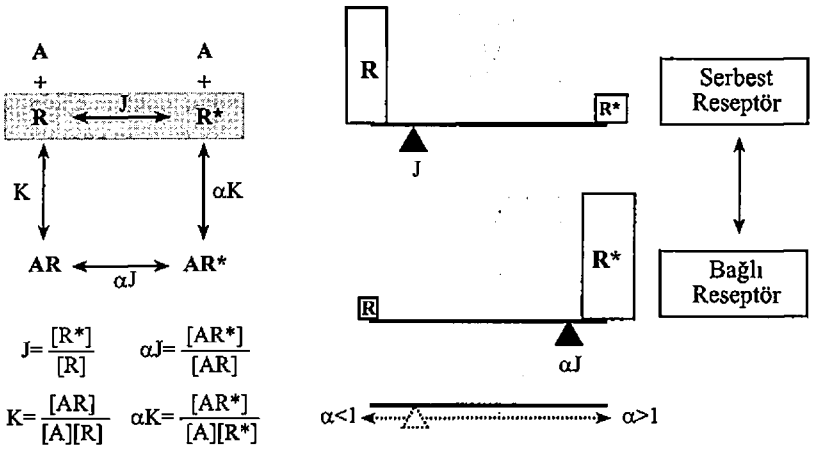


Şekil 9.3. Açıklamalar için metne bakınız.

Şekil 9.3'te tüm bu ligandların davranışları grafiklerle özetlenmiştir. Verilen örnekte tam agonist de, parsiyel agonistler de, kompetitif antagonist de reseptöre aynı afiniteyle bağlanmaktadır. Sol sütundaki grafikler işgal-yanıt ilişkisini gösteriyor. Grafiklerdeki bütün ligandların afinitesi aynı olduğundan aynı konsantrasyonlarda aynı oranda reseptör bağlamaktadırlar. Bu grafikler incelediğinde şunlar görülür: (i) tam agonist, reseptörlerin küçük bir bölümünü (%10) işgal etmekle maksimum yanıtı oluşturmaktadır, (ii) tam agonistin yanıt oluşturma potensi (yani $1/EC_{50}$), bağlanma potensinden (yani 1/K olan afinitesinden) çok daha büyüktür, (iii) ilk parsiyel agonist maksimum yanıtı ancak reseptörlerin yaklaşık %80'ini işgal ettiğinde oluşturabilmektedir, (iv) ikinci parsiyel agonist reseptörlerin tümünü işgal etse bile maksimum yanıtın ancak yarısını oluşturabilmektedir ve (v) kompetitif antagonist reseptöre bağlanmakta ama hiç yanıt oluşturmamaktadır. Kompetitif antagonistlerin agonistle birlikte bulundukları zaman agonistin yanıtını nasıl değiştirdikleri, kompetitif antagonizma denen olgunun özellikleri, kompetitif antagonizmanın nasıl ölçüldüğü ve antagonizma potensinin nasıl belirlendiği aşağıda tekrar ele alınacaktır.

Parsiyel agonistlerle ilgili ilginç bir özelliği burada vurgulamakta yarar vardır; bu ligandlar duruma göre tam agonistlerin etkilerini engelleyerek antagonistmiş gibi davranabilirler. Bunun nasıl olacağı şu somut örnekle anlaşılabilir: Reseptörlerin büyük bir bölümünün bir tam agonist ile işgal edildiğini varsayalım. Bu durumda hücre (ya da doku) bu reseptörün uyarılmasıyla ulaşılabilecek maksimum yanıtı vermiş olsun. Şimdi ortama artan konsantrasyonlarda bir parsiyel agonist eklendiğini düşünelim. Bu parsiyel agonist öyle olsun ki bütün reseptörleri işgal ettiğinde maksimum yanıtın %30'unu oluşturabilsin. Bu ligandın ortamdaki konsantrasyonu arttıkça tam agonistle yarışarak reseptörlere kendisi bağlanacak, sonunda reseptörlerin tümünü bağlayacaktır. Böylece yanıt da maksimumdan %30'a düşecek, yani parsiyel agonist tam agonistin yanıtını inhibe etmiş olacaktır. Oysa aynı parsiyel agonist ortamda hiç tam agonistin olmadığı (yani yanıtın başlangıçta sıfır olduğu) bir durumda ortama eklenirse bu kez yanıtı sıfırdan maksimum yanıtın %30'u kadar bir değere çıkaracak ve zayıf yanıt oluşturan bir agonist gibi davranacaktır. Bu nedenle geçmişte bu ligandlara agonist-antagonist anlamında **dualist** de denmiştir (ama bu terim artık terk edilmiştir).

Son yirmi yıl içinde önce iyon kanalı tipindeki reseptörlerin, sonra da G proteinine kenetli reseptörlerin, **agonistle bağlı olmadıklarında bile** bir miktar etkinlik gösterebildikleri anlaşılmıştır. Yani reseptörlerin agonistle uyarılmadıklarında bile hücre içinde bir miktar sinyal oluşturabildikleri saptanmıştır. Uyarı yokluğunda reseptörün



Şekil 9.4. Açıklamalar için metne bakınız.

gösterdiği bu kendiliğinden etkinliğe, **reseptörün yapısal (konstitütif) etkinliği** denir. Bu gerçeğin anlaşılması, yukarıda saydığımız ligand çeşitlerinin (tam ya da parsiyel agonistlerin ve kompetitif antagonistlerin) yanı sıra bugün **ters (invers) agonistler** olarak adlandırdığımız, reseptörün konstitütif aktivitesini inhibe eden yeni bir ligand grubunun varlığını ortaya çıkarmıştır. Bu ligandlar aslında antagonistik özellik göstermelerine karşın agonist olarak adlandırılmışlardır, çünkü kompetitif antagonistlerin tersine reseptör üzerinde kendi başlarına bir çeşit efikasite gösterirler. Ama bu efikasite ters (invers) yöndededir; reseptörü aktive etmektense reseptörün konstitütif aktivitesini ortadan kaldırır. Oysa kompetitif antagonistlerin hiç efikasitesi yoktur; reseptöre bağlandıklarında reseptörü ne aktive ederler ne de konstitütif etkinliğini etkilerler. Dolayısıyla bekleneceği gibi ters agonistlerin etkilerini de kompetitif olarak engellerler.

Moleküler etkililik (efikasite) ve iki durumlu reseptör modeli

İster ters olsun ister düz, efikasitesi olan bir ligand reseptöre bağlandığında reseptör molekülünde bir konformasyon değişikliğine yol açar. Bu değişiklik reseptörün işlevsel durumunu etkiler (örneğin iyon kanalı tipi bir reseptör iyon geçirmezken geçirir duruma gelir, G proteinine kenetli bir reseptör G proteini ile etkileşmezken etkileşir duruma gelir ve enzimle ilişkili tipteki bir reseptör enzimatik etkinlik göstermezken gösterir duruma gelir). Ligandın reseptör proteini üzerinde oluşturduğu bu değişikliğin niteliği ile niceliği moleküler efikasitenin temelidir. Bununla birlikte bugün protein konformasyonuyla işlev arasındaki ya da ligand bağlanmasıyla konformasyon değişikliği arasındaki ilişki ne reseptör ne de başka bir protein için iyi bilindiğinden, moleküler efikasitenin fiziko-kimyasal temelleri hâlâ karanlıktır.

Bu ve benzeri olguların formülasyonu için 20. yüzyılın ortalarında Wyman tarafından ortaya atılan, farmakolojide ve fizyolojide Del Castilo ile Katz tarafından nikotinik asetilkolin reseptörü gibi iyon kanalı tipi reseptörlere hipotetik olarak uygulanan, sonra da bugüne kadar çeşitli reseptörler için geliştirilen **"allosterik" modeller** kullanılmıştır. Bu düşüncenin özü şudur: Bir protein, bu arada reseptör proteini, çeşitli **allosterik durumlarda** bulunabilir. Birbirlerine belli olasılıklarla dönüşebilen bu allosterik durumlar birbirlerinden hem konformasyonel hem de işlevsel olarak farklıdır. Genellikle durumu basitleştirmek için birbiriyle dengede olan **iki allosterik durum** varsayılır. Örneğin bu düşünceye göre reseptörün R ve R* simgeleriyle gösterilen sırasıyla **inaktif ve aktif durumları, denge sabiti J olan bir denge reaksiyonuyla** birbirine dönüşebilir (Şekil 9.4'ün sol panelinde gri çerçeveye alınmış reaksiyon). Reseptörün aktif durumu her reseptör tipi için farklı anlama gelir, örneğin iyon kanalı tipi reseptörler için iyon iletebilen ve G proteinine kenetli reseptörler için G proteini ile etkileşip onu aktive etme yeteneği olan reseptörü ifade eder. Reseptöre ligand bağlı değilken J'nin değerine göre reseptör popülasyonu aktif ve inaktif durumlar arasında belli bir dağılım gösterir. Buna paralel olarak, reseptörün belli bir spontan etkinliği vardır. Ligandın reseptöre bağlanması bu dengeyi R (inaktif durum) ya da R* (aktif durum) lehine değiştirebilir. Yani ligandla bağlı reseptörün R ile R* arasında ne oranda dağılacağını belirten denge sabiti, J'den farklı olabilir. Şekil 9.4'te αJ ile gösterilen bu farklı denge sabiti, J'den büyük, J'ye eşit ya da J'den küçük olabilir. Bunu α sembolüyle gösterilen parametrenin değeri belirler. Bu değer reseptör ile ligandın kimliğine bağlıdır. Başka bir deyişle, $\alpha > 1$ veya $\alpha < 1$ ya da $\alpha = 1$ durumları, reseptöre ligand bağlanmasının, R-R* dengesini sırasıyla R* lehine veya R lehine değiştirmesini ya da hiç değiştirmemesini ifade eder. Dolayısıyla bu ligandlar sırasıyla reseptörü aktive edecek veya spontan aktivitesini baskılayacak ya da reseptör üzerinde hiç bir işlevsel sonuç oluşturmayacaktır. Başka bir deyişle bu ligandlar sırasıyla agonist veya invers agonist ya da kompetitif antagonist olacaktır. Sonuç olarak efikasite ile parallelliği apaçık olan **α parametresi** moleküler efikasite olarak tanımlanmıştır. Tüm bu düşüncenin standart kimyasal formülasyonu Şekil 9.4'ün sol panelinde verilmiştir. Aynı şeklin sağ panelinde ise bu düşünce bir mekanik analojiyle anlatılmıştır: Bir destek üzerinde duran bir çubuğun iki ucuna R ve R*, çubuk dengede duracak biçimde dağıtılmıştır. Bu dağılımın nasıl olacağı desteğin konumuna (yani J'nin değerine) bağlıdır. Bu örnekte ligand bağlı değilken reseptörlerin çoğu inaktif durumdadır. Bir agonist ligand, reseptöre bağlandığında bu destek sağa doğru kaymış ve çubuğun dengede kalabilmesi için R* miktarı artmıştır. Ligand bağlıyken desteğin ne yöne ve ne kadar kaydığı da α'nın analoğu olan bir niceliktir.

Kompetitif antagonizma ve antagonizma gücü (potensi, pA_2)

Kompetitif antagonistlerin, reseptöre agonist gibi bağlanan, ama herhangi bir biyokimyasal mekanizmayı tetiklemeyen, yani yanıt oluşturmayan maddeler olduğuna bir önceki bölümde değinmiştik. Şimdi bu antagonistlerin, agonist yanıtlarını nicel olarak nasıl etkilediği üzerinde duracağız ve antagonizma potensini açıklamaya çalışacağız.

Önce, antagonistin varlığı agonist bağlanma oranını nasıl etkiliyor, onu görelim. Kompetitif antagonistler de agonistler gibi reseptöre geri-dönüşlü olarak bağlanırlar. Dolayısıyla bir önceki bölümde agonist için verdiğimiz formülasyon, antagonistler için de geçerlidir:

$$B + R \xleftrightarrow{K_B} BR$$

$$K_B = \frac{[B][R]}{[BR]}$$

Burada antagonist B ile, antagonistin disosiyasyon sabiti K_B ile gösterilmiştir (bir önceki bölümü de dikkate alınız). Antagonist ile agonist bir arada bulunduğunda reaksiyon şu şekilde gösterilebilir:

$$BR \xleftrightarrow{K_B} B + R + A \xleftrightarrow{K_B} AR$$

Bu kez toplam resepör konsantrasyonu Rt = [R] + [AR] + [BR] olacaktır. Disosiyasyon sabitlerinin tanımlarıyla bu eşitlik bir araya konduğunda agonist bağlanma oranının aşağıdaki gibi olduğu kolayca gösterilebir.

$$\frac{[AR]}{Rt} = \frac{[A]}{[A] + K\left(1 + \frac{[B]}{K_B}\right)} \qquad (2)$$

Daha önce (bkz. s.84) yalnız başına agonist için verdiğimiz ilişkiyle ilgili (1) numaralı eşitlik, yukarıdaki ilişkiyi gösteren (2) numaralı eşitlikle karşılaştırılırsa şunlar görülür:

(i) Bu ilişki, antagonist konsantrasyonu sıfır iken ([B] = 0), yalnız başına agonist için verilen (1) numaralı ilişkiye dönüşür: [AR]/Rt=[A]/ ([A]+K)

(ii) Antagonistin belli bir konsantrasyonda varlığı, agonistin bağlanma ilişkisinde yalnız K'yı etkiler. Yani $K(1+[B]/K_B)$'ye K′ (yani K üssü) denilirse antagonist varlığında agonist-reseptör kompleksinin miktarı şöyle yazılabilir:

$$[AR] = \frac{Rt[A]}{[A] + K'} \qquad (3)$$

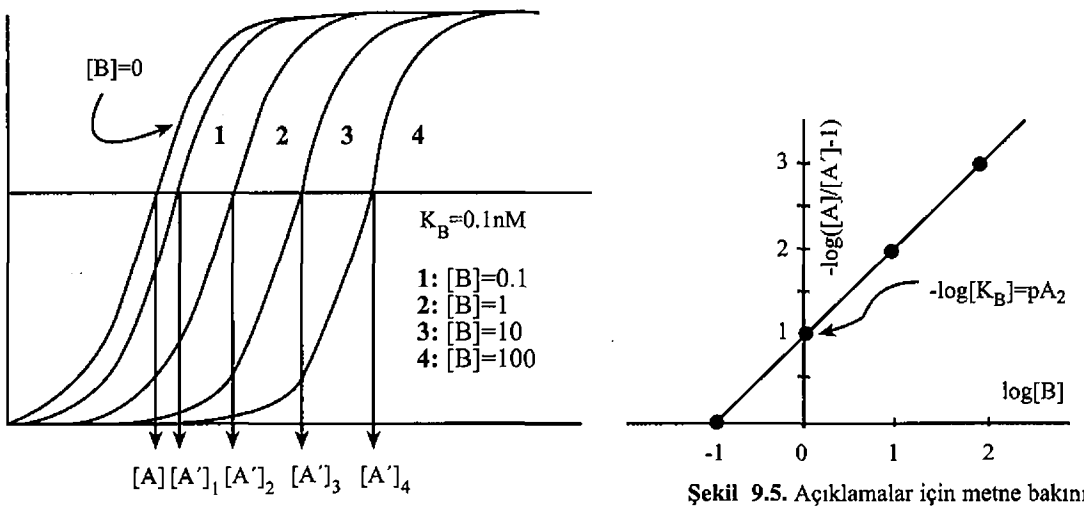
(iii) (K)'nin değeri antagonist konsantrasyonu arttıkça büyür, yani agonistin bağlanma potensi düşer.

(iv) Antagonistin konsantrasyonu ne olursa olsun, agonist konsantrasyonu, (K′)'nün çok üzerine çıktığında bütün reseptörler işgal edilebilir.

(v) Antagonist konsantrasyonu kendi disosiyasyon sabitine (K_B'ye) eşit olduğunda, K′ = 2K olur. Yani **agonistin %50 reseptör işgali oluşturmak için gerekli konsantrasyonu 2 katına çıkmıştır.** Aynı zamanda antagonistin disosiyasyon sabiti olan bu antagonist konsantrasyonunun negatif logaritmasına (afinitenin logaritmasıyla aynı şeydir), **pA_2 değeri** denir ve **kompetitif antagonistin gücünün (potensinin) göstergesi olarak kullanılır.**

Antagonistli ve antagonistsiz koşullar için verilen yukardaki ilişkiler biraz daha dikkatle incelendiğinde, (v) sayılı şıkta %50 işgal oranı için söylenilenlerin aslında **bütün işgal oranları için geçerli olduğu** kolayca görülebilir. Dolayısıyla pA_2 basitçe, belli bir değerdeki (örneğin %30, %65 vb. gibi) aynı işgal oranını elde edebilmek için gerekli agonist konsantrasyonunu iki katına çıkaran antagonist konsantrasyonunun negatif logaritması olarak düşünülebilir.

Şimdiye kadar hep agonist ve antagonistin reseptöre bağlanması düzeyinde ele aldığımız bu durum acaba yanıta nasıl yansır? Aynen yansır. Çünkü işgal ile yanıt arasındaki ilişki ne olursa olsun, bir çok durumda **aynı oranda agonist bağlanmasının** (başka bir deyişle aynı miktardaki toplam reseptör stimulusunun) **aynı büyüklükte yanıta yol açtığı kabul edilir** (yokluk/null hipotezi). Bu durumda antagonist, agonistin işgal oranını nasıl etkiliyorsa yanıt oranını da öyle etkileyecektir. Sonuçta antagonist varlığında agonist, maksimum yanıt dahil oluşturabildiği tüm yanıtları aynı biçimde oluşturabilecektir. Değişen tek şey



Şekil 9.5. Açıklamalar için metne bakınız.

agonistin potensi olacaktır. Başka bir deyişle, agonist aynı konsantrasyon-yanıt ilişkisini daha yüksek konsantrasyonlarda gösterecektir. Bu konsantrasyonların ne kadar daha yüksek olacağı, yani agonistin konsantrasyon-yanıt eğrisinin konsantrasyon skalasında ne kadar sağa kayacağı antagonist konsantrasyonuna bağlıdır. Gerçekten de kompetitif antagonistin varlığı maksimum yanıtı değiştirmeksizin agonistin konsantrasyon-yanıt eğrisini paralel olarak sağa kaydırır. Ne kadar kaydıracağı da ortamdaki antagonist konsantrasyonuna bağlıdır. Bu durum bir antagonistin pA_2 değerinin doku ya da hücresel yanıtlar kullanılarak saptanması tekniğinin alt yapısını oluşturur.

Schild adlı araştırıcı tarafından gelistirilen bu teknik şöyle özetlenebilir: Bir dokuda hem antagonist yokluğunda hem de antagonistin değişik konsantrasyonlarının varlığında agonistin konsantrasyon-yanıt eğrileri elde edildiğinde (bu eğriler yukarıda da belirtildiği gibi birbirine paralel konsantrasyon-yanıt eğrileri olacaktır, bkz. Şekil 9.5, 1. panel), antagonist konsantrasyonu arttıkça aynı yanıtı elde etmek için gereken agonist konsantrasyonunun da artacağı görülür. Yukarıda yapılan değerlendirme bu artış ile antagonist konsantrasyonu arasındaki kesin ilişkinin bulunmasını sağlar: Yukarıda açıklanan 'yokluk/null hipotezi' aynı büyüklükteki yanıtın ancak aynı reseptör stimulusuyla oluşabileceğini ileri sürer. Antagonist yokken agonistin [A] konsantrasyonunun oluşturduğu stimulusun $\varepsilon.Rt.p([A])$ olduğu yukarıda belirtilmişti. Antagonist varlığında ise aynı yanıt farklı bir [A'] agonist konsantrasyonuyla oluşacaktır. Ama iki yanıt birbirine eşit olduğundan bu stimuluslar da eşit olacaktır: $\varepsilon.Rt.p([A])= \varepsilon.Rt.p([A'])$. Bu yanıt, aynı dokuda aynı agonist ile oluşturulduğu için efikasite (ε) ve reseptör sayısı (Rt) sabittir, dolayısıyla bu eşitlik $p([A])= p([A'])$ olarak sadeleşir.

İşgal oranını gösteren p'nin

$$p = \frac{[A]}{[A]+K}$$

olduğu (yukarıda bu bölümün başında yazılı 1 numaralı eşitlik), antagonist varlığında agonistin görünür disosiyasyon sabitinin de

$$K' = K\left(1+\frac{[B]}{K_B}\right)$$

olduğu (yukarıda yazılı 2 numaralı eşitlik) göz önüne alınarak:

$p([A])= p([A'])$ eşitliği birkaç cebirsel işlemle ilginç bir biçime sokulabilir:

$$\frac{[A]}{[A]+K} = \frac{[A']}{[A']+K'} \rightarrow [A][A']+[A]K' = [A][A']+[A']K$$

$$\rightarrow [A]K' = [A']K \rightarrow \frac{K'}{K} = \frac{[A']}{[A]} \rightarrow 1+\frac{[B]}{K_B} = \frac{[A']}{[A]}$$

$$\rightarrow \frac{[A']}{[A]} - 1 = \frac{[B]}{K_B} \rightarrow \log\left(\frac{[A']}{[A]} - 1\right) = \log[B] - \log K_B$$

Schild denklemi olarak bilinen son satırda ikinci oktan sonraki eşitlik çok öğretici ve yararlıdır. Şöyle ki bu denklem:

(i) Antagonistin varlığı ile yokluğunda aynı yanıtı oluşturan agonist konsantrasyonlarının oranının ([A']/[A]), 1 eksiğinin logaritmasıyla antagonist konsantrasyonunun logaritması arasında doğrusal bir ilişki olduğunu,

(ii) Değişik antagonist konsantrasyonlarında elde edilen bu değer, antagonistin logaritmasına karşı grafiklendiğinde eğimi 1, y eksenini $-\log[K_B]$ değerinde kesen bir doğru elde edildiğini (bu ilişki $-\log[K_B]$'yi biyolojik yanıt kullanılarak ölçme yönteminin temelidir),

(iii) Aynı yanıtı oluşturmak için agonist konsantrasyonunu 2 katına çıkartmayı gerektiren ([A']/[A]=2) antagonist konsantrasyonunun logaritmasının $\log K_B$'e eşit olduğunu,

(iv) Dolayısıyla pA_2 nin $-\log K_B$'ye eşit olduğunu söyler.

Tüm bunlar, K_B değeri 0.1 nanomolar olan bir antagonistin örnek olarak kullanıldığı Şekil 9.5'te grafiklerle özetlenmiştir: Antagonist yokluğunda ya da antagonistin belirtilen konsantrasyonlarının varlığında elde edilen agonist konsantrasyon-yanıt eğrileri şeklin solundaki ilk panelde Schild formatında gösterilmiştir.

Kompetitif antagonizma, antagonizmanın tek mekanizması değildir. Aslında antagonizma, sinyallerin etkisini azaltmaya verilen genel bir addır, çok çeşitli mekanizmalarla oluşabilir. Kompetitif antagonizma dışındaki bütün antagonizmalara ilke olarak **nonkompetitif antagonizma** diyoruz. Zaman zaman bu antagonistlerin, agonist yanıtlarına etkileri kompetitif antagonizmayı taklit edebilmekle birlikte, non-kompetitif antagonistler genellikle agonistin maksimum yanıtını azaltırlar. Bu durumda pA_2 antagonizma potensinin bir ölçüsü olarak kullanılamaz. Non-kompetitif antagonistler için genel bir potens ölçüsü yoktur. Ayrıca yukarıda açıklandığı gibi, bir antagonistin agonist konsantrasyon-yanıt eğrisini paralel olarak sağa kaydırması her zaman antagonistin kompetitif olduğunu kanıtlamaz. Antagonizma, en genel biçimiyle ve mekanizmasından bağımsız olarak ilaç-ilaç etkileşmeleri konusunda tekrar ele alınmıştır (bkz. 11. Konu).

10. Konu
İLAÇLARIN ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

Alper İskit ve S.Oğuz Kayaalp

Giriş • 1. Vücut ağırlığı ve dağılım hacmi • 2. Yaş • Pediyatrik hastalarda ilaç farmakokinetiğinin ve ilaca duyarlığın durumu • Çocuklarda dozun hesaplanması • Yaşlılarda İlaç Kinetiğinin ve İlaca Duyarlığın Değişmesi • 3. Absorpsiyon azalması ve eliminasyon organlarının hastalıkları • 4. Seks • 5. Veriliş yolu • 6. Veriliş zamanı (gün-içi ritm ve diğer biyoritmler) • 7. Çevresel faktörler ve diyet • 8. Genetik faktörler • 9. Önceden varolan hastalık hali veya özel durumlar • Atopi • Gebelik • 10. Biyolojik değişkenlik • Kirallik •11. İlaç etkisini tamponlayan ikincil olaylar • 12. Tolerans, taşiflaksi ve desensitizasyon • 13. Sosyal çevre ve ruhsal durum • 14. Plasebo ve ilacın plasebo etkisi • 14. Diğer ilaçların vücutta bulunması • Uyunç •

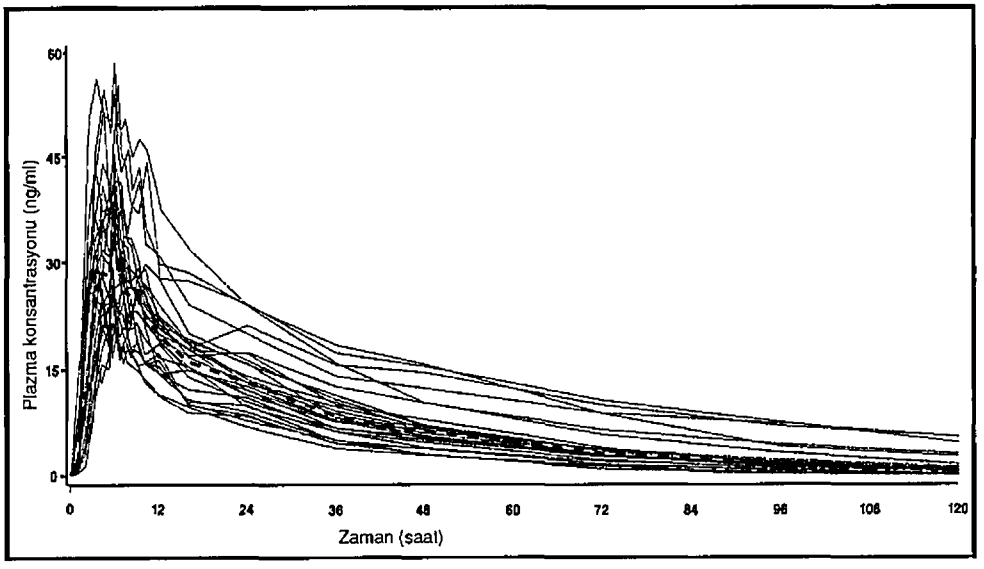
İlaçların vücuttaki etkisi çok çeşitli faktörler tarafından değiştirilebilir. Bu faktörlerden bazıları ilacın farmakokinetiğini bozmak suretiyle, onun etki yerindeki konsantrasyonunu değiştirirler; etkideki değişme buna bağlıdır. Diğer bazı faktörler ise ilacın farmakokinetiği üzerinde bir değişme yapmaksızın hedef organ veya hücrelerin yanıt verme yeteneğini değiştirir. Radyoligand bağlama yöntemi ile reseptörlerin işaretlenmesi suretiyle, onların dokudaki sıklıklarını (dansitelerini) ve afinitelerini ölçmek mümkün olduğundan, etkiyi değiştiren bazı faktörlerin reseptörlerle ilgili bu parametreleri (özellikle dokudaki reseptör sıklığını) etkiledikleri anlaşılmıştır. Aşağıda sayılan faktörler, genellikle dozlamda* değişiklik yapılmasını zorunlu kılarlar. Klinikte rasyonel ve yeterli bir tedavi yapmak için ilaç etkisini değiştiren faktörleri hatırda tutmak, bu faktörlerin hastada bulunup bulunmadığını araştırmak ve dozlamı hastanın durumuna göre ayarlamak gerekir.

Bu faktörlerin ilaç etkisini bireyler arasında değiştirmesi, genellikle aynı dozdaki ilacı alan kişilerde ilacın plazma ve dolayısıyla etki yerindeki düzeyinin bireyler arasındaki değişikliğinden ileri gelir. Aynı dozda ilaç (100 mg sertralin) alan yaşları 20-45 yaş arasında değişen 27 gönüllüde plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin oldukça belirgin farklılık gösterdiği Şekil 10.1'de binişik olarak gösterilen 27 bireysel eğrinin seyrinin incelenmesiyle anlaşılabilir.

İlaç etkisini değiştiren aşağıda yazılı ve önem dereceleri farklı faktörlere değinmeden önce bir noktanın vurgulanması gerekir. Sözkonusu faktörlerin bir bölümü, birbirinden bağımsız değildir; bir faktör, diğerlerinden birini veya birkaçını etkileyebilir. Buna karşın, konunun daha açık bir biçimde sunulması amacıyla bazı faktörler aşağıda ayrı ayrı belirtilmişlerdir; bu yaklaşımın sonucu olarak kaçınılması mümkün olmayan bazı tekrarlamalar olmuştur. İlaca yanıtı etkileyen faktörler toplu halde Şekil 10.2'de gösterilmiştir.

1. Vücut ağırlığı, dağılım hacmi ve ilacın klirensi: Vücut ağırlığı (kişinin cüssesi), ilacın **dağıldığı sıvı kompartmanlarının ve dokuların hacmini** yansıtır. Bu hacimlerin büyüklüğüne göre ilacın dağıldığı yerlerdeki, bu arada kandaki ve etki yerindeki, konsantrasyonu farklı olur. İlaçların çoğu interstisyel sıvı içinde dağılırlar. Ödemli hastalarda bu sıvı kompartmanı genişlemiştir; buna karşılık, dehidrate hastalarda bu kompartman küçülmüştür. İlacın vücuttan itrah (atılma) veya metabolizma suretiyle kaybolmasının hızının bir göstergesi olan **klirens** değeri de ilacın kandaki ve etki yerindeki konsantrasyonunu ve konsantrasyonun zamana göre seyrini belirler. Bu değer de vücut ağırlığı ile aşağıda açıklandığı gibi ilişki gösterir.

Fazla şişman kimselerde yağ dokusu vücut ağırlığının önemlice bir kısmını (aşırı şişman kimselerde %50'ye kadar varan bir kısmını) oluşturur. Yağ dokusu, fazla kanlanmadığından, başka bir deyişle birim zaman süresi zarfında içinden geçen kan hacmi görece az olduğundan ilaçların dağılımı için, redistribüsyon olayı (bkz. 4. Konu) ve uzun süre ilaç kullanılması durumu hariç, önemli bir ortam sayılmaz.



Şekil 10.1. Aynı ilacı aynı dozda (sertralin 100 mg) alan 27 gönüllüde bireysel plazma konsantrasyonu-zaman eğrilerinin seyrinde farklılığı veya değişkenliği göstermek için bu eğriler aynı grafikte binişik olarak sunulmuştur. Doruk düzey, doruğa erişme süresi ve devam süresi bakımından olan değişkenliğe dikkat ediniz. Ortada kalan kesikli kalın çizgi ve geometrik ortalamayı gösterir; n=27 (çalışmanın destekleyicisinin izniyle alınmıştır).

* Dozlam veya dozaj, dozun miktarı ile dozlar arasındaki aralığı (intervali) başka bir deyişle dozu miktar ve zamana yayılma boyutlarıyla ifade eden bir parametredir.

İlaçların **tek dozunun** veya kısa bir süre içinde **birkaç dozunun verilmesi halinde,** vücut ağırlığına göre doz hesap ederken kişinin gerçek ağırlığının değil, "**yağsız**" (ideal) ağırlığının esas alınması uygun olur. Bu durum, aminoglikozid antibiyotikler gibi suda fazla çözünen, lipidde çözünürlüğü düşük olan yani hidrofilik nitelikteki ilaçlar için özellikle önemlidir; çünkü bunların yağ dokusu içine girme yeteneği düşüktür.

Kişinin vücut ağırlığından **yağsız vücut ağırlığı (YVA)** aşağıdaki formüle göre hesaplanabilir :

YVA = (1 – yağ fraksiyonu) x vücut ağırlığı.

Burada yazılı **yağ fraksiyonu (YF)** aşağıdaki formülle bulunarak yerine konulur:

$$YF = \frac{90 - 0.8(\text{boy, cm} - \text{bel çevresi, cm})}{100}$$

Bel çevresi ("waist circumference"), mezura göbek üstünden geçecek şekilde, bel bölgesi çıplak durumda iken ekspirasyon sonunda ölçülmelidir.

Yağsız vücut ağırlığı yerine daha kolay hesaplanabilen **ideal vücut ağırlığı** da kullanılabilir (bkz. 22. Konu).

Ancak tedavi uzarsa (bir hafta veya daha uzun) veya ilaç fazla yağda–çözünür olduğu takdirde, yağ dokusu tarafından tutulma önem kazanacağından şişmanlarda (obezlerde) ilacı gerçek kilosuna uyan dozda vermek gerekebilir. Öte yandan, şişmanlarda yağda–çözünür ilaçlarla yapılan uzunca bir tedavinin ardından **ilaç kesildiğinde,** yağ dokusunda birikmiş olan ilacın oradan yavaş olarak salıverilmesi, yağ dokusunun büyüklüğünden dolayı, etkisinin bir süre daha devam etmesine neden olur. Zayıf kimsede ise ilacın kesilmesinin ardından etki daha çabuk geçer.

İlacın eliminasyonunun hızlı veya yavaş olması onun kandaki ve etki yerindeki konsantrasyonunun (ve dolayısıyla etki şiddetinin) hızlı veya yavaş olarak azalmasına yol açar. Eliminasyon hızını belirleyen önemli bir parametre olan klirens, vücut ağırlığı fazla olanlarda, düşük ağırlıkta olanlara göre daha fazladır. İlacın dozunun vücut ağırlığına göre ayarlanmasının gerekmesinin nedeni, ağırlığa göre sadece dağılım hacminin değişmesi değil, fakat aynı zamanda ilacın klirensinin (deyim için bkz. 5. ve 6. Konu) de değişmesidir. **İlacın klirensi (KL) ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki** aşağıdaki formüle yakından uyar:

$$KL = KL_{std} \cdot \left(\frac{VA}{VA_{std}} \right)^{2/3}$$

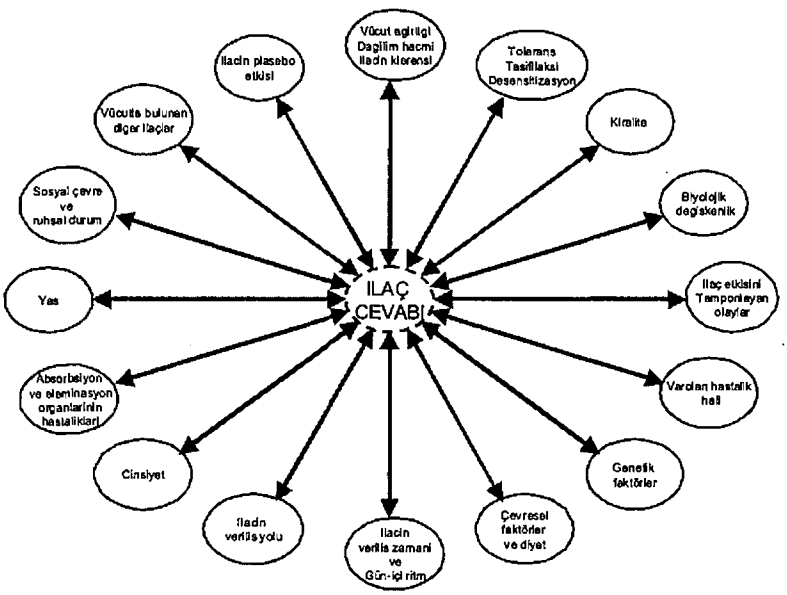
Burada VA_{std}, **standart vücut ağırlığı** yani 70 kg'dır. KL_{std} ise standart vücut ağırlığındaki bir kişide ilacın klirensi yani **standart klirens**tir.

Farmakoloji kitaplarında bildirilen erişkin dozu, vücut ağırlığı standart yani 70 kg olan orta boyda ve şişman olmayan bir kişide verilmesi öngörülen dozdur. Bu doz erişkin vücut ağırlığına göre azaltılır veya çoğaltılır. Hiç bir zaman 100 kg ağırlığındaki bir kişi ile 50 kg ağırlığındaki bir diğerine ilaç aynı miktarda verilmemelidir. Örneğin, bir ilacın erişkindeki mutad dozu 140 mg ise, bu ilaç 100 kg ağırlığındaki erişkine 140x100/70 = 200 mg dozunda, 50 kg ağırlığındaki ufak tefek bir kişiye ise 140x50/70 = 100 mg dozunda, verilmelidir. Ancak kişinin cüssesi şişmanlığından ileri geliyorsa doz hesabında kişinin bu özelliği de yukarıda belirtildiği gibi, dikkate alınmalıdır.

İlacın etki şiddeti ile yakından ilgili olan bir parametre, **plazmadaki ilaç konsantrasyonu**dur. Günümüzde ilaçla tedavide dozun ayarlanması için bu kritere gittikçe artan bir önem verilmektedir. Vücut ağırlıkları farklı kişilerde doz o şekilde ayarlanmalıdır ki plazmada elde edilen konsantrasyon bireyler arasında fazla farklılık göstermesin. Bu amaçla dozun vücut ağırlığının kg'ı hesabiyle saptanması yönüne gidilebilir (örneğin mg/kg hesabiyle). Aynı şekilde, dozun (mg) **vücut yüzey alanına (m^2)** göre (örneğin mg/m^2 hesabiyle) saptanması da mümkündür. Özellikle, terapötik indeksi düşük, güvenlilik aralığı dar olan toksik ilaçların (kanser ilaçları gibi) dozunun insan vücut ağırlığına veya tercihan vücut yüzey alanına göre saptanması tavsiye edilir.

Bazı ilaçların dozu vücut yüzeyine göre saptandığında aynı dozun çeşitli deney hayvanlarında ve insanda oluşturduğu plazma düzeylerinin birbirine çok yakın olduğu görülmüştür.

Kişinin vücut ağırlığına (A, kg) ve boyuna (B, cm) dayanarak, vücut yüzey alanı (m^2), Du Bois ve Du Bois'nın tanımladığı aşağıdaki formülle bir hesap makinesi yardımıyla bulunabilir:



Şekil 10.2. İlaca yanıtı etkileyen faktörler.

$$\text{Alan} = A^{0.425} \times B^{0.725} \times 71.84 \times 10^{-4}$$

Ayrıca bu formüle göre düzenlenen **nomogramlar**dan yararlanmak suretiyle de vücut yüzey alanı saptanabilir. Kişinin vücut yüzey alanı (m^2) belirlendikten sonra aşağıdaki formüle göre bireysel doz hesaplanabilir (70 kg ağırlığında normal bir erişkinin vücut yüzey alanı yaklaşık 1.7 m^2'dir.):

$$\text{Bireysel doz} = \frac{\text{Vücut yüzey alanı } (m^2)}{1.7} \times \text{ortalama erişkin dozu}$$

2. Yaş: Yaşın ilaç etkisini değiştirmesi esas itibariyle, yaşa göre vücut cüssesinin farklı olmasından ve kısmen de "uç" yaşlarda (yenidoğan, bebekler ve yaşlılarda) daha belirgin olmak üzere, ilacın eliminasyon hızının yaşa göre değişkenlik göstermesinden ileri gelir. Yenidoğan ve bebeklerde eliminasyon mekanizmaları henüz olgunlaşmamıştır, yaşlılarda ise etkinlikleri azalmıştır. Eliminasyon organlarının kapasitesi üzerinde cüssenin katkısı, kapasiteyi vücudun kg'ı başına veya vücut yüzeyinin m^2'si başına ifade etmek suretiyle ortadan kaldırıldığı zaman bile, yukarıdaki çağlarda ilaç eliminasyonu hızı genç erişkinlerdekine göre önemli fark gösterir.

Pediyatrik hastalarda ilaç farmakokinetiğinin ve ilaca duyarlığın durumu: Çocuklar hiçbir zaman küçük erişkinler olarak algılanmamalıdır. Pediyatride çocuğun yaşına göre 3 çağ ayırt edilir: **Yenidoğan,** doğumdan sonraki ilk 4 hafta içindekileri, **bebek,** 5. haftadan 52. haftanın sonuna kadar olan dönemdekileri ve **çocuk,** 1. yaştan 16. yaşın sonuna kadar olanları ifade eder (12–16 yaşlardakiler **ergen** veya **adolesan** diye adlandırılırlar).

İlaçların etki yerindeki konsantrasyonunu ve dolayısıyla ilacın etkinliğini değiştiren aşağıdaki farmakokinetik olaylarla ilgili özellikler pediyatik hastalara ilaç verirken gözönünde tutulmalıdır. **Bu olayların 16 yaş altındakilerdeki durumu** aşağıda kısaca belirtilmiştir.

a) Absorpsiyon: Ağızdan alınan ilaçların absorpsiyonunda değişikliklere yol açan gastrointestinal fonksiyonlardaki farklılıklar en belirgin şekilde yenidoğan ve bebeklerde görülür; çocukluk çağındakilerle erişkinler arasında bu bakımdan fazla bir fark yoktur. Mide boşalma süresi yaklaşık 6.–12. aylara kadar uzamış durumdadır; yenidoğanda 8–10 saat kadardır (erişkinlerde ortalama 1 saat dolayında). **Barsak peristaltizmi** yaşamın ilk haftalarında yavaş ve düzensizdir. **Mide asid salgısı** yenidoğanda yetersizdir ve mide suyu nötraldir. Mide suyu asiditesi ancak 3. yaşta erişkinlerdeki değere erişir. Bu belirtilen fizyolojik değişiklikler nedeniyle yenidoğanda oral asetaminofen, fenitoin ve nalidiksik asidin absorpsiyonu geç olur; fenobarbitalin absorpsiyonu ilk iki haftalık dönemde hem geç olur hem de azalmıştır.

Mide asidinin azlığı nedeniyle ilk üç yaştakilerde aside–dayanıksız oral penisilinlerin sistemik biyoyararlanımı yüksektir. Büyük bebeklerde ve çocuklarda fenobarbital, valproik asid, klonazepam ve etosuksimid gibi antiepileptik ilaçların, diazepam ve imipramin'in absorpsiyonu artmıştır; daha uzun aralarla verilmeleri gerekebilir. Bebeklerde intramüsküler injeksiyon yerinden ilaç absorpsiyonu azalmış ve düzensiz olabilir. **Cildin inceliği** nedeniyle yenidoğan ve bebekte cilde sürülen ilaçların absorpsiyon hız ve derecesi erişkinlerdekinden daha fazladır ve bu durum lokal uygulanan ilaçla sistemik zehirlenme olasılığını artırır.

b) Dağılma: Yenidoğanda ve bebekte ilaçların dağılımı da erişkinlerdekinden farklı olabilir. Bunun başlıca nedenleri; total vücut sıvısının, ekstraselüler sıvının ve kan hacminin vücudun cüssesine oranla erişkinlerdekinden daha fazla olması, ciltaltı yağ dokusu ve iskelet kası gibi bazı ilaçları bağlayabilen dokuların göreceli kitlesinin düşük olması ve ilaçların plazma proteinlerine bağlanma oranının daha düşük olmasıdır. Ancak, yağ dokusunun göreli kitlesindeki düşme dokuzuncu ayda başlar ve yaklaşık altıncı yaşa kadar sürer ve sonra yeniden yükselmeye başlar. Bu değişiklikler yağda–çözünür ilaçların dağılımını etkiler. Yenidoğan ve bebekte salisilat, penisilinler, sulfonamidler, fenitoin, fenobarbital ve imipramin'in **plazma proteinine bağlanma oranı** düşüktür; bu düşüklük bebeklik dönemi sonunda ortadan kalkar. Ancak diazepam ve digoksin'in bağlanma oranı bebeklerde erişkindeki kadardır, azalmamıştır. Kalp debisi ve kan akım hızının vücut ağırlığının kg'ı başına değerleri erişkinlerdekinden yüksektir; bu nedenle ilaçların dağılım hızı çocuklarda daha yüksektir ve dağılım dengeye daha çabuk erişir. Yenidoğanda kan–beyin engelinin henüz olgunlaşmamış olması, santral sinir sistemini etkileyen ilaçlara karşı aşırı duyarlık yaratır.

c) Metabolizma: Karaciğerin birim kitlesi başına ilaçları metabolize etme kapasitesi yenidoğanda düşüktür; bu düşüklük azalmış olarak bebeklikte de devam eder. Önemli bir nokta kapasitedeki düşüklüğün ilacı metabolize eden enzim türüne göre değişmesidir.

Yenidoğanda **henüz yeterli miktarda oluşmamış olan enzimler** sitokrom P450 enzimleri ve sitokrom C redüktaz gibi mikrozomal oksidazlar, glüküronozil transferazlar ve glüküronik asid sentezini yapan enzimlerdir. Bundan dolayı hidroksillenme, demetilasyon ve glükürönat konjügasyonu gibi **biyotransformasyon olayları yeterli hızda olmaz.** Bazı ilaçların (örneğin diazepam, digoksin, asetaminofen [parasetamol], aspirin, indometasin, nalidiksik asid ve nortriptilin) eliminasyon yarılanma ömürleri yenidoğanda, çocuklardakinden ve erişkinlerdekinden uzundur; bu tür ilaçlar yenidoğanda ve küçük bebeklerde birikebilirler ve daha kolay akut zehirlenmeye neden olurlar; bu nedenle doz araları uzatılmalıdır. Bunların bir diğer örneği **kloramfenikol**dur; eğer bu ilaç yenidoğanlara ve prematürelere vücut ağırlığının kg'ı başına, erişkin dozuna oranlanarak verilirse solunum güçlüğü ve dolaşım kolapsı gibi belirtilerle kendini gösteren bir sendroma ve ölüme neden olabilir (**gri bebek sendromu**). Bu ilacın normal durumda yaklaşık %90'ı glüküronik asid konjügatı şeklinde elimine edilir. Diğer bir örnek **teofilin**dir; bu ilaç apne ile doğan bebeklere solunumu stimüle etmek için verilir; çocuklarda ve erişkinlerde eliminasyon yarılanma ömrü 3.5 saat kadar olduğu halde, yeni doğanlarda 20 saat dolayındadır. Teofilin'in kararlı durum konsantrasyonuna çabuk erişebilmesi için yenidoğanda tedavinin başlangıcında yükleme dozunda verilmesi gerekir (bkz. 7. Konu). Öte yandan **kural–dışı olarak,** teofilin'in ve fenitoin dışındaki birçok antikovülsan ilacın metabolizması büyük bebeklerde erişkinlerdekinden daha hızlıdır.

Anne, gebeliğinde enzim indükleyici bir ilacı uzun süre almışsa, yenidoğanda bazı ilaçların eliminasyon yarılanma ömrü kısalmış olabilir. örneğin fenitoin ve karbamazepin gibi antiepileptik ilaçları alan epilepsili annenin yenidoğanında bu ilaçların ve diğer bazı ilaçların yarılanma ömrü kısalmıştır; ancak kısalma doğumdan sonra kısa zamanda geçer.

TABLO 10.1
Vücut yüzey alanı esas alınarak erişkin dozu üzerinden çocuk dozunun bulunması[1]

Yaş	Ağırlık[2] (kg)	Vücut yüzey alanı (m^2)	Erişkin dozunun fraksiyonu[3]
Prematüre	2.0	0.15	0.09
Doğumda	3.4	0.21	0.12
3 haftalık	4.0	0.25	0.14
3 aylık	5.7	0.29	0.17
6 aylık	7.4	0.36	0.21
9 aylık	9.1	0.44	0.25
1 yıl	10	0.46	0.27
1 1/2 yıl	11	0.50	0.29
2 yıl	12	0.54	0.31
3 yıl	14	0.60	0.35
4 yıl	16	0.68	0.39
5 yıl	19	0.73	0.42
6 yıl	21	0.82	0.47
7 yıl	24	0.90	0.52
8 yıl	27	0.97	0.56
9 yıl	29	1.05	0.61
10 yıl	32	1.12	0.65
11 yıl	36	1.20	0.70
12 yıl	39	1.28	0.74

1. AMA, 1986'dan alınmıştır. 2. 0 yaş için kestirilen yaklaşık ortalama ağırlıkları gösterir; ilave bilgi olarak konulmuştur. 3. Erişkin dozunun, bu sütundaki katsayıyla çarpılması gerekir; örneğin erişkin dozu 50 mg olan bir ilacın üç yaşındaki çocuğa 0.35 x 50 = 17.5 mg dozunda verilmesi gerekir.

d) İtrah (atılma): Yenidoğanda ve bebeklerde, böbreklerde glomerüler filtrasyon ve tübüler salgılama fonksiyonları da yetersizdir. Vücut yüzeyinin m^2'si başına hesaplanan **glomerüler filtrasyon** hızı yenidoğanda, erişkinlerinkine göre %30–50 oranında, **tübüler salgılama hızı** ise %20–30 oranında daha düşüktür. Bu düşüklük 6.–12. aylar arasında kaybolur ve belirtilen şekilde hesaplanan hız, erişkindeki düzeye yaklaşır. Bu nedenle yenidoğanda ve bebekte penisilinler ve aminoglikozidler gibi böbreklerden değişmeden itrah edilen ilaçların eliminasyon yarılanma ömrü uzamıştır ve dozlarının ayarlanması gerekir. Bunlarda aspirin (salisilatlar), indometasin ve asetaminofenin (parasetamolun) itrah hızı da azalmıştır. Vücut yüzeyinin m^2'si başına ifade edilen digoksin klirensi yenidoğanda ve küçük bebeklerde düşüktür; fakat 6 aylıkta erişkindeki değerine yaklaşır.

Çocuklarda dozun hesaplanması: Yenidoğan, bebek ve çocuklarda dozun hesaplanması **yaşa göre** ve **cüsseye göre** (vücut ağırlığının kg'ı veya yüzeyinin m^2'si başına) yapılabilir. Yaşa göre doz hesaplanması ile ilgili formüller Kitabın 3. Baskısında gösterilmiştir (bkz. 1. Cilt, s. 211 – 212). Bunlardan en gerçekçi doz hesabına olanak veren **Augsberger formülü** aşağıda belirtilmiştir:

$$\text{Çocuk dozu} = \frac{4 \times \text{Yaş (yıl)} + 20}{72} \times \text{erişkin dozu}$$

Ancak aynı yaştaki çocukların cüsseleri arasındaki büyük değişkenlikten dolayı, yaş esasına göre çocuk dozu saptanması genellikle iyi bir yöntem değildir ve terapötik indeksi düşük ilaçlar için (örneğin digoksin ve fenitoin gibi) sakıncalıdır. Bu nedenle vücut ağırlığına göre doz hesaplanması, daha fazla tercih edilen yöntemdir. Bununla ilgili bir formül aşağıda belirtilen **Clark formülüdür:**

$$\text{Çocuk dozu} = \frac{\text{Çocuğun ağırlığı (kg)}}{72} \times \text{erişkin dozu}$$

Bu formüle göre, çocuk dozu vücut ağırlığının lineer bir fonksiyonu olarak kabul edilmiştir: fakat çocuk dozu ile ilgili klinik incelemeler, arada basit bir lineer ilişki bulunmadığını göstermiştir (doz, ağırlığın 1. üssü ile değil, 0.7. üssü ile orantı gösterir); bu formüle göre hesaplanan doz hatalı olabilir. Çocuk dozunun hesabında **en az hataya yol açan ve en tercih edilen yöntem** vücut yüzey alanının m^2'si başına yaklaşımıyla hesaplanan dozdur:

$$\text{Çocuk dozu} = \frac{\text{Çocuğun vücut yüzey alanı } (m^2)}{1.7} \times \text{erişkin dozu}$$

Bu esasa göre çocuklarda doz saptanması ile ilgili bir cetvel Tablo 10.1'de gösterilmiştir. Şurası da belirtilmelidir ki bu yaklaşım prematüreler ve yenidoğan için uygun değildir. Doz hesabında kullanılan çeşitli yöntemlerle bulunan dozlar arasındaki farklılık karşılaştırmalı olarak Kitabın 3. Baskısında belirtilmiştir (bkz. s. 212).

Son olarak şurası da vurgulanmalıdır ki, ideal olan durum, çocuklarda dozların etraflı klinik incelemelerde alınan yanıta ve kan düzeyi ölçümlerine göre belirlenmesidir. Bu şimdiye kadar yeterli ölçekte yapılmadığı için yukarıdaki yaklaşımlar ve onlarla ilgili formül ve cetvellerle kestirilen doz kullanılır. Eğer referans kitaplarında bir ilacın klinik araştırma ile saptanmış çocuk dozu zikredilmişse o doz esas alınır; dozun kestirilmesine gerek kalmaz. Bazı yeni pazarlanan ilaçlar çocuklarda denenmediği için **çocuklardaki güvenliliği ve dozu belli değildir;** o nedenle yapımcısı tarafından çocuklarda kullanılmaması tavsiye edilir.

Yaşlılarda İlaç Kinetiğinin ve İlaca Duyarlığın Değişmesi

Yaşlı diye nitelendirilen grubun yaş sınırı kesin olarak belirlenmemiştir. Kural olarak 65 yaşın üzerindeki bireyler bu gruba sokulur. Ancak ilaç kinetiğinin ve duyarlığının değişmesinde önemli olan, yaşlının **kronolojik yaşı değil, biyolojik yaşıdır** ve bu iki tür yaş çoğu kişide birbirine uymaz. Bu nedenle, genelde vücut fonksiyonları yaşlılarda, yaşla orantılı bir şekilde azalmış olmakla beraber, aynı yaştaki kişilerde azalma aynı derecede olmaz. Bu bakımdan aynı yaştaki kişiler arasında önemli olabilecek derecede farklar vardır ve bunlar arasındaki ilaca duyarlık değişkenliğinin boyutu, daha alt yaş gruplarında olduğundan daha fazladır. O nedenle **hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi kavramı,** bu yaş grubunda daha bir önem kazanır.

Yaşlı hastalarda **uyuncun azalması** (unutkanlık vb. nedenlerle), diğer yaştaki kişilere göre **daha fazla sayıda ilaç kullanılması,** bundan doğan **ilaç etkileşimleri, eliminasyon organları ile ilgili hastalık insidensinin artması** gibi faktörler de tedavinin etkinliğini, alınan yanıtın niteliğini ve boyutlarını değiştirebilir. Yaşlı hastalar ilacın fazla alınmasıyla hastalığın daha çabuk iyileşeceği şeklinde yanlış bir inanç içerisinde olabilirler. Yaşlılar en fazla ilaç kullanan yaş grubunu oluştururlar ve en fazla yan tesir bu çağda görülür.

Yaşlılarda ilaca karşı duyarlığın artması, esas olarak **ilacın farmakokinetiğinin değişmesinden** ileri gelir. Gerçekte çeşitli vücut fonksiyonları ve bu arada ilacın farmakokinetiği ile ilgili fonksiyonlar (ilaç meabolizması ve glomerüler filtrasyon gibi) 25 yaştan sonra her yıl belirli bir oranda, ufak ölçüde de olsa fizyolojik olarak azalır (bkz. 7. Baskı 1. Cilt, s. 228). Bu düşük hızlı kümülatif sürekli

azalma, yaşlılık çağına erişildiğinde belirgin bir dereceye varır.

Yaşlılarda duyarlığın farklı olmasında, ilaçların etkilediği reseptörlerin sayısının ve afinitesinin değişmesi ve reseptör-sonrası olayların değişmesi gibi **farmakodinamikle ilgili değişmeler** de rol oynayabilir. Bunların yaşlılarda incelenmesi, farmakokinetikle ilgili değişikliklerin incelenmesine göre daha zordur. Bu nedenle yaşlılarda farmakokinetikle ilgili değişmeler konusunda pek çok veri bulunduğu halde, farmakodinamikle ilgili değişmelere ait veriler azdır.

Yaşlılarda ilaç farmakokinetiğinin değişmesi: Yaşlılıkta **farmakokinetikle ilgili parametrelerde** meydana gelen ve ilaç dozlamını etkileyen değişiklikler aşağıda gösterilmiştir.

a) Absorpsiyon: Yaşlılarda midenin asid salgısı azalır, mide boşalma süresi uzar, mide-barsak kanalında peristaltik hareketler yavaşlar ve ince barsakta villusların atrofiye uğraması nedeniyle absorpsiyon yüzeyi azalır. Mide ve barsak çeperinden geçen kan akımı azalır. Bu değişiklikler ağızdan alınan ilaçların mide–barsak kanalından **absorpsiyonunun hızını yavaşlatır;** absorbe edilen ilacın metabolizması ve itrahı için daha fazla zaman sağlar ve eliminasyon hızındaki yavaşlamanın, kan ilaç düzeyini yükseltici yöndeki etkisini hiç olmazsa kısmen frenler. Öte yandan, yukarıda sayılan fonksiyonel değişiklikler yaşlılarda mide–barsak kanalından pasif difüzyonla absorbe edilen pek çok ilacın **absorpsiyon derecesini** pek değiştirmez. Ancak aktif transport veya kolaylaştırılmış difüzyon gibi taşıyıcı–aracılı olaylarla absorbe edilen demir, kalsiyum, tiamin, riboflavin, B_{12} vitamini, galaktoz ve 3–metilglukoz gibi maddelerin absorpsiyonu azalır ve yükseltilmiş dozda verilmeleri gerekebilir.

b) Dağılma: Yaşlılarda ilaçların dağılması ile ilgili bazı parametrelerde de değişiklik olur (çizgili kas kitlesinin azalması, yağ kitlesinin artması, plazma albümininin azalması ve doku kan akımının azalması gibi). **Yağ dokusunun yağsız vücut ağırlığına oranı** erkeklerde, genç erişkinlerdeki ortalama %18 değerinden %30'a ve kadınlarda, %35'ten %48'e kadar çıkar. Bu nedenlerle ilaçların dağılım hacimleri yaşlılarda değişebilir. Lipidde çözünürlüğü düşük olan ilaçların (digoksin, asetaminofen ve alkol gibi dağılım hacimleri azaldığı halde, **lipidde çözünürlüğü daha yüksek olan ilaçların** (diazepam ve lidokain gibi) dağılım hacmi genellikle artar. Dokularda **kan akım hızı** azaldığı için dağılım yavaşlar ve dağılımın dengesi gecikir. Plazmada **albümin düzeyi düşer;** bu nedenle albümine yüksek oranda bağlanan ilaçların (varfarin ve diğer oral antikoagülanlar gibi) serbest fraksiyonlarının oranı artar ve etkileri şiddetlenebilir; tedavinin yakından izlenmesi gerekir. Buna karşılık az sayıda bazı ilaçların bağlandığı plazma lipoproteinlerinin ve gama–globülinlerin konsantrasyonu artar.

Hipoalbüminemi sonucu serbest ilaç fraksiyonunun konsantrasyonunun artması, eğer ilacın sanal dağılım hacmi ufaksa yaşlılarda ilacın metabolizma ve itrahını hızlandırıp eliminasyon yarılanma ömründe kısalmaya yol açabilir; bunun örnekleri varfarin ve fenitoin alanlarda görülmüştür. Bu durum serbest ilaç konsantrasyonunda hipoalbüminemiye bağlı artmayı ve toksisite potansiyelini kısmen tamponlayabilir. İlacın sanal dağılım hacmi büyükse, tamponlama onun tarafından da sağlanabilir.

c) Metabolizma: İlaç farmakokinetiği ile ilgili değişikliklerden, yaşlılarda ilaca yanıtı **en fazla değiştirenler eliminasyon hızı ile ilgili olanlardır.** Yaşlanmanın **hepatik enzimlerin etkinliğine yansıması** karmaşık bir biçimde olur ve biyotransformasyon reaksiyonunun türüne ve cinsiyete bağlıdır; ayrıca kısmen karaciğer kan akım hızının (substrat sunum hızının) azalması ile ilgilidir. **Sitokrom P450 (CYP) enzimlerinin** yaptığı oksidasyon olaylarının etkinliği yaşlılarda azalmıştır ve azalma yaşlı erkekte, yaşlı kadındakinden fazladır; ayrıca azalma bireyler arasında önemli ölçekte değişkenlik gösterir. 70–77 yaşlar arasındaki deneklerde, 20–30 yaşlar arasındakilere göre fenobarbitalin yarılanma ömrünün %100 oranında uzadığı saptanmıştır. Yaşlılarda dijital glikozidleri, fenotiazinler, fenilbutazon ve metoprolol gibi ilaçların da karaciğerde metabolize olma hızlarının azaldığı ve eliminasyon yarılanma ömürlerinin uzadığı gösterilmiştir. Yaşlı kimselerde ağızdan alınan ilaçların **ilk geçişte eliminasyon hızları ve oranları** da (deyim için bkz. 3. Konu) azalır; örneğin ilk geçişte yüksek eliminasyon gösteren **propranololun eliminasyonu** yaşlılarda belirgin şekilde yavaşlar ve aynı doz yinelenerek verilirse daha yüksek plato konsantrasyonu oluşturur. Ancak, **izoniazidin asetillenmesi** yaşla belirgin bir azalma göstermez. İlaçların veya metabolitlerinin glüküronik asidle konjügasyonunun hızı ve diğer konjügasyon olaylarının hızı yaşlanma ile genellikle değişmez. Örneğin indometasinin glüküronat metaboliti haline dönüşümü yaşla azalma göstermez; fakat asetaminofen (parasetamol) ile yapılan deneylerde, bu ilacın glüküronatının oluşumunun yaşla azaldığı görülmüştür. Ayrıca ilaçların ve metabolitlerinin **safra içine itrah hızı** yaşlanma sonucu düşer; bu nedenle bromosulfoftalein retansiyon zamanı 60 yaştan sonra uzar. Aynı miktarda alkolun genç kişilere ve 65 yaşını geçmiş kişilere verilmesi sonucu oluşan plazmadaki **alkol konsantrasyonunun**, yaşlılarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durumun, yaşlılarda alkol dehidrojenaz etkinliğindeki azalmadan çok, su kompartmanlarının büzülmesi nedeniyle dağılım hacminin azalmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

d) İtrah (atılma): Karaciğerdeki duruma benzer şekilde eliminasyonla ilgili olarak böbreklerde **glomerüler filtrasyon ve tübüler salgılama fonksiyonları** da **yaşlılarda belirgin derecede azalır.** Örneğin 80–90 yaşlar arasındakilerde glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık %50 oranında, tübüler salgılanma hızı ise yaklaşık %35–50 oranında azalmış durumdadır. Bu nedenle digoksin, heparin ve tiazid grubu diüretikler gibi böbreklerden önemli ölçüde değişmeden itrah edilen ilaçların eliminasyon yarılanma ömürleri yaşlılarda artar; dozlarının azaltılması gerekir. Bu ilaçlardan digoksin gibi terapötik indeksi düşük olanların dozu ayarlanmazsa kolayca akut zehirlenmeler olur. Ancak bazı yaşlı hastalarda genel kuralın aksine, böbrek itrah fonksiyonu görece normal kalabilir; bunlarda doz azaltılması yetersiz tedaviye neden olabilir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunda fizyolojik azalma yanında, **böbrek patolojisine bağlı azalma** da görece sık olur.

Yaşlılarda etki yerinde ilaca duyarlığın ve yanıtın değişmesi: Yaşlılarda ilaca karşı yanıtın değişkenlik göstermesinin diğer bir ana nedeni, yukarıda kısaca belirtildiği gibi, **reseptörlerin sayı ve duyarlığının, reseptör–efektör makromolekül (örneğin reseptör–G proteini–enzim) kenetlenmesindeki verimliliğin ve reseptör–sonrası olayların etkinliğinin değişmesi**dir. Yaşlılarda reseptör sayısının azaldığını gösteren etraflı deneyler insanda ve hayvanlarda beta–adrenerjik reseptörlerle ilgili olarak yapılmıştır. Bu deneylerde, yaşlanma sonucu beyinde beta–reseptörlerde, denervasyon ve diğer olaylar sonu-

cu meydana gelen adaptif değişmenin de yavaşladığı saptanmıştır. Yaşlılarda birçok hormon reseptörünün hedef hücrelerdeki sıklığında azalma olur (beta–adrenerjik ve insülin reseptörlerinde olduğu gibi). Beta–reseptör agonisti ilaçlara yanıtın yaşlılarda küntleştiği bulunmuştur. Sözkonusu agonistlere yanıtın azalmasında post–reseptör olay zincirinin bir halkasını teşkil eden **sAMP'ye –bağımlı protein kinazın etkinliğindeki zayıflamanın** da rol oynadığı saptanmıştır. Yaşlılarda beta–adrenerjik reseptörlerin sıklığının azalmasında ve kısmi bir **reseptör desensitizasyonu** oluşmasında hiç olmazsa kısmen, plazmada katekolamin düzeyinin sürekli yükselmesi rol oynar.

Yaşlılarda bazı fonksiyonlar giderek yavaşlamış durumda olduğundan, bu fonksiyonların **fizyolojik rezervleri azalmıştır.** Bu nedenle, ilaçların bu fonksiyonlar üzerindeki inhibitör etkisi, daha güçlü bir şekilde ortaya çıkar. Örneğin yaşlılarda bütün oral antikoagülanlara duyarlık artmıştır ve bu ilaçlar, protrombin sentezini gençlerdekine göre daha fazla inhibe ederler. Yaşlılarda kardiyovasküler, hormonal ve diğer sistemlerle ilgili **homeostaz mekanizmaları da gençlerdeki kadar aktif değildir;** örneğin baroreseptör mekanizmanın duyarlığı yaşlılarda azalır. Verapamil gençlerde refleks taşikardi yaptığı halde yaşlılarda bradikardi oluşturur. Homeostaz mekanizmalarının küntleşmesi bazen **ilaç etkisinin abartılmış olarak ortaya çıkmasına** neden olabilir.

Yaşlıların **belirli bazı ilaçlara karşı duyarlığı artmıştır.** Buna ait **başlıca örnekler** şunlardır: (i) **Uyku ilaçlarına** (barbitüratlar gibi) ve anksiyolitik ilaçlara (diazepam, alprazolam vb. gibi) duyarlık artmıştır. Bunların dozu yaşlılarda **yarı yarıya ve bazen daha fazla** düşürülmelidir. Bu ilaçlar, yaşlıda zaten var olabilen konfüzyon, bellek zayıflığı ve dezoriyantasyonu artırabilirler; barbitüratlar özellikle yaşlılarda paradoksik eksitasyon yapabilirler. Bunlar ve diğer SSS ilaçlarına duyarlığın artmasında farmakokinetik faktörler yanında beyinde nöromediyatör düzeyindeki ve/veya reseptör sıklığındaki değişmeler ve duyusal inputtaki genel azalma da rol oynayabilir. (ii) **Morfin ve meperidinin** analjezik etkisi artmıştır; ayrıca, bu ilaçla daha fazla mental depresyon oluşabilir. (iii) **Fenotiazinlere ve benzeri nöroleptik ilaçlara** bağlı ekstrapiramidal bozukluklar ve ortostatik hipotansiyon yaşlılarda daha sık görülür; bu, olasılıkla kompanse edici mekanizmaların zayıflamasına bağlıdır. (iv) **Antikolinerjik ilaçlar:** Yaşlılıkta en fazla dejeneratif değişikliğe uğrayan beyin bölümü, dikkat ve kognitif fonksiyonların normal düzeyde sürdürülmesinde rol oynayan **kolinerjik sistem**dir. Bu nedenle antikolinerjik ilaçların santral etkilerine duyarlık artmıştır ve dezoriyantasyon yaparlar, bu durum adıgeçen ilaçların santral antikolinerjik etkilerine duyarlığın artmasına bağlı olabilir. (v) **Tiazid diüretiklerin** yaptığı hipokalemi ve **potasyum–tutucu diüretiklerin** yaptığı hiperkalemi yaşlılarda daha belirgin olur; bu durum kalemideki değişikliği kompanse eden adrenal ve renal mekanizmaların zayıflamasına bağlı olabilir. (vi) Yaşlılar, **sülfonilüre türevi antidiyabetik ilaçların** yaptığı hipoglisemiye daha duyarlıdırlar. Aspirin ve diğer **non–steroidal antiinflamatuvar analjezik ilaçlar** (NSAİİ'ler) bu grupta daha sık gastrointestinal kanama, erozyon ve ülserasyon yapar; bu durum demir eksikliği anemisine yol açabilir. Yaşlılarda, bu grup ilaçlardan sözkonusu yan tesiri olmayan asetaminofen (parasetamol) ve belirli koşullarda COX-2 inhibitörleri, aspirin ve benzeri ilaçlara tercih edilebilir. Aneminin tedavisi için kullanılan **demirli ilaçların,** barsaktan absorpsiyonunun azalması nedeniyle yükseltilmiş dozda verilmesi gerekebilir. (vii) Yaşlılarda ilaçların **kemik iliğini deprese edici yan tesirleri** daha sık ortaya çıkar.

Özet olarak belirtmek gerekirse, yaşlanma sonucu özellikle ilaç eliminasyonu mekanizmalarında ve farmakodinamik mekanizmalarda meydana gelen değişiklikler, bazı ilaçlara karşı organizmanın yanıtını karmaşık bir şekilde değiştirilebilir.

3. Absorpsiyon azalması ve eliminasyon organlarının hastalıkları: Şok ve konjestif kalp yetmezliği hallerinde dokulardan geçen kan akımı azaldığından parenteral uygulama yerlerinden veya gastrointestinal kanaldan ilaçların absorpsiyonu ileri derecede azalır, kandaki ilaç düzeyi azalma eğilimi gösterir. Ancak bu durumlarda, eliminasyon organlarından geçen kan akımının da azalmış olması, plazmadaki ilaç düzeyini yükseltici yönde çalışır ve düşmeyi kısmen telafi (kompanse) edebilir. Ödemli doku içine injeksiyon yapıldığında absorpsiyon yavaşlar. Gastroenterit gibi barsak pasajının hızlanmasına neden olan hastalıklarda, malabsorpsiyon sendromunda ve yaygın ödemlilerde olduğu gibi, barsak çeperinin ödemi durumunda gastrointestinal kanaldan absorpsiyon yavaşlar; ağızdan alınan ilaçların etkinliği azalabilir. Mukus salgılayan bezlerin genetik bozukluk sonucu bol, visköz ve glikoproteinli salgı yapması şeklinde kendini gösteren mucoviscidosis'te klindamisin ve sefaleksin absorpsiyonunda belirgin bir azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Özellikle steatore (feçesten aşırı yağlı madde atılması) lipofilik moleküllerin absorpsiyonunda önemli ölçüde azalmaya yol açmaktadır.

Böbrek hastalıkları, ilaçların renal itrah hızlarının azalması nedeniyle, değişmeden böbreklerden itrah suretiyle elimine edilen ilaçların etkinliğinde artmaya yol açar. Ayrıca, bu hastalıklar ikincil nedenlerle de ilacın farmakokinetiğinde ve dolayısıyla etkinliğinde değişikliklere neden olurlar. Şöyle ki: (i) bazı böbrek hastalıklarında (**nefroz** gibi) plazmada **yağ asidlerinin düzeyi** yükselir, bunlar bazı asidik ilaçları plazma albümin molekülleri üzerindeki bağlanma yerlerinden kovup plazmadaki serbest ilaç fraksiyonu konsantrasyonunun yükselmesine yol açarlar; (ii) bazı durumlarda (**kronik glomerülonefrit, nefroz** ve **yetersiz beslenme** gibi) hipoalbüminemi vardır, bu nedenle ilaçların plazma albüminine bağlanma oranı düşer ve plazmada serbest ilaç konsantrasyonu, normal kimselerdekine oranla yüksek olabilir.

Hastada **renal klirensin azalmasından** dolayı itrahı yavaşlayan ilaçların başında, iyonize olan ve yağda–çözünürlüğü düşük olan antibiyotikler gelir. Örneğin, **gentamisin**'in eliminasyon yarılanma ömrü normal bir kimsede 2 saat kadar olduğu halde, anürik bir hastada 30–60 saate kadar çıkar. Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan **digoksin** de böbrek yetmezliğinden fazla etkilenen ilaçlar arasındadır. Böbrek yetmezliği olgularında **bu ilacın total vücut klirensi,** hastanın kreatinin klirensi (KL_{kr}) değerinden şu formüle göre hesaplanabilir.

Digoksinin total vücut klirensi = $1.3 . KL_{kr} + 40$

Böbrek yetmezliği halinde ilaç dozunun ayarlanmasına 6. Konuda değilmiştir. Böbrek hastalarında itrahları belirgin derecede azalıp **toksisitesi önemli şekilde artan toksik ilaçlardan bazılarının** dozlarını hafif böbrek yetmezliği olanlarda bile azaltmak gerekir; bu ilaçların antibiyotik ilaç grubundan seçilen örnekleri şunlardır:

Amfoterisin B	Etambutol
Aminoglikozidler	Sefaleksin
Asiklovir	Vankomisin

Buna karşılık aşağıdaki antibiyotiklerin dozlarını sadece ağır böbrek yetmezliği olanlarda azaltmak gerekir:

Karbenesilin	Norfloksasin
Kotrimaksazol	Sefotaksim
Metronidazol	Siprofloksasin

Antibiyotikler dışında kalan aşağıdaki ilaçların da böbrek yetmezliği olanlarda toksisitesi önemli derecede artabileceği için dozların azaltılması gerekir.

Böbrek yetmezliğinde dozu ayarlanacak veya sakınılacak ilaçlar için Kayaalp, 2007'de Ek 3'e bakılabilir.

Eğer bir hastada böbrek yetmezliği var, fakat karaciğer fonksiyonları normalse, bu durumda ayni yönde etki yapan **ilaçlar arasında seçim yaparken,** eliminasyonu karaciğerde olan ilacı tercih etmek gerekir. Eğer hastanın karaciğer fonksiyonları bozulmuş, fakat böbrekleri normal çalışıyorsa, seçim, eliminasyonu, metabolize edilmeksizin böbreklerden atılmak suretiyle olan ilaçlar arasından yapılır. Ancak ilaçların büyükçe bir kısmının eliminasyonu kısmen karaciğerde, kısmen de böbrekte olur; yukarda sayılan çeşitli ilaçlar gibi böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı belirgin bir farklılık gösteren ilaçların sayısı azdır.

Bazı klinik durumlarda ise ilaçların eliminasyon hızı artar, etki şiddetleri ve süreleri azalır, **Alkaloz** zayıf asidik ilaçların (örneğin fenobarbital, salisilik asid ve sülfonamidler) böbreklerden itrahını hızlandırır; **asidoz** ise bunun tersini yapar. Zayıf bazik ilaçların (örneğin antihistaminikler ve amfetaminler) itrahı ise asidoz halinde hızlanır. Asid idrar çıkaranlarda rasemik amfetaminin eliminasyon yarılanma ömrü 4 saat kadar olduğu halde, idrarın kalevileştirilmesi halinde bu değerin 13 saate çıktığı bulunmuştur.

Karaciğer hastalıklarında ilaçların hepatik klirenslerinin azalması ile ilgili temel kavramlara 5. Konuda değinilmiştir. Burada bazı ana noktalar vurgulanacaktır.

Karaciğerde biyotransformasyonu ve/veya safra içine itrahı yavaş olan, başka bir deyişle hepatik klirensi düşük (genellikle 300 ml/dak'dan aşağı) olan ilaçlar, bu organdan geçen kan akımının azalmasından pek etkilenmezler (bkz. 5. Konu). Bu tür ilaçların hepatik eliminasyon hızını kısıtlayan faktör karaciğer parenkim hücrelerindeki enzimlerin göreli etkinlikleridir; karaciğer parankimasındaki dejenerasyon, iltihap ve neoplastik harabiyet hallerinde bu ilaçların eliminasyon yarılanma ömürleri ve etkinlikleri artar. Bunlara örnek olan ve esas olarak hepatik mikrozomal oksidazlar tarafından yıkılan bir test ilacı olan antipirin'in çeşitli karaciğer hastalıklarında yaklaşık eliminasyon yarılanma ömrü aşağıda belirtilmiştir; normal : 12 saat; sirozda : 34 saat; kronik aktif hepatitte: 26 saat; akut hepatitte : 20 saat ve obstrüktif sarılıkta; 18 saat.

Karaciğerde **ekstraksiyon oranı yüksek** (deyim için bkz. 5. Konu) olup da akımla kısıtlı eliminasyon gösteren ilaçlar genellikle yağda–çözünürlüğü fazla olan ilaçlardır (SSS'ni etkileyen bazı ilaçlar gibi). Karaciğer kan akımının azalması, bu ilaçların eliminasyonunu yavaşlatır ve etki sürelerini uzatır. Bu ilaçlardan bazıları şunlardır: lidokain, morfin, meperidin, dekstropropoksifen, pentazosin, propranolol, nortriptilin ve organik nitratlar. Örneğin lidokain'ın total vücut klirensi değeri normalde 700 ml/dak olduğu halde karaciğer hastalıklarında veya konjestif kalp yetmezliği halinde karaciğer kan akımı azaldığında bunun yaklaşık olarak yarısına düşer. Bu durumda adı geçen ilacın i.v. infüzyonla veriliş hızını normaldekinin yarısına düşürmek gerekir.

Karaciğer bozukluğu bazı **ön–ilaçların** aktif şekle dönüşümünü azaltacağından, bu ilaçların karaciğer hastalarında etkisi azalmış olabilir. Böyle hastalarda kortizon (hidrokortizona dönüşür), prednizon (prednizolon'a dönüşür) ve primidon (fenobarbital'e dönüşür) gibi ön–ilaçların kullanılması tavsiye edilmez.

Karaciğer hastalıklarında dozu ayarlanacak veya sakınılacak ilaçlar için Kayaalp 2007'de Ek 2'ye bakılabilir.

4. Seks: İlaç metabolizmasının sekse bağlı olarak değişimi konusunda insanlarda yapılan incelemeler erkeklerle kadınlar arasında **eliminasyon hızı bakımından** ilaçların çoğu için belirgin bir **fark olmadığını** ortaya koymuştur. Ancak kadınların antipirini erkeklere göre daha hızlı elimine ettikleri saptanmıştır. Buna karşılık, erkekler süksinilkolin, asetilkolin ve diğer bazı kolin esterleri ile prokaini kadınlardan daha hızlı inaktive ederler. Genellikle kadınların bazı ilaçlara (örneğin SSS depresanlarına) karşı daha fazla duyarlı oldukları iddia edilmiş ise de bu, tartışma konusudur. Fenobarbital, primidon ve fenitoin gibi epilepsi ilaçlarını kadınlar daha hızlı metabolize ederler. Erkekler, trisiklik antidepresanlara kadınlara göre daha az duyarlıdırlar. Daha önce belirtildiği gibi, yaşlılarda **sitokrom P 450 (CYP) enzimlerinin yaptığı oksidasyonda meydana gelen azalma,** erkeklerde, kadınlardakinden daha fazla olur. Verapamil'in ince barsak epitelindeki CYP3A4/5 ile yıkılması kadınlarda daha yavaştır ve oral biyoyararlanımı daha yüksektir.

Bazı ilaçların **yan tesirlerinin insidensi sekse göre değişiklik gösterir.** Örneğin nöroleptiklerin bir yan tesiri olan tardif diskineziler ve süksinilkolin'in yaptığı miyalji kadınlarda erkeklerden daha sık oluşur.

Deney hayvanı türleri arasında sadece sıçanlarda sekse bağlı yanıt değişikliği belirgin derecededir. Bu fark, seks hormonlarının karaciğer mikrozomal enzimleri üzerindeki etkisi ile ilgili olabilir. Şöyle ki androjenler bu enzimleri indüklerler; buna karşılık estrojenler ve projesteron inhibe ederler.

5. Veriliş yolu: İlaçların çeşitli veriliş yerlerinden absorpsiyonlarının hız ve dereceleri yani **biyoyararlanımları** farklı olduğundan, dozun, veriliş yoluna göre ayarlanması gerekir. Genellikle gastrointestinal kanaldan absorpsiyon tam olmadığından ve ilacın absorpsiyondan sonra, tümüyle karaciğerden geçip inaktive edilme şansı daha fazla olduğundan, ilacın oral verildiğinde parenteral uygulamaya oranla daha yüksek dozda verilmesi gerekir. Bu ilaçların oral ve parenteral dozları arasında büyük bir fark vardır. Örneğin ağrı kesici etkisi için morfin intramüsküler veya ciltaltı injeksiyonla 10 mg verildiği halde, aynı derecede bir etki elde etmek için ağızdan 30-60 mg verilir. Beta-blokör ilaçlar olan metoprolol ve propranolol injeksiyonla sırasıyla 5-10 mg ve 1-10 mg dozunda verildiği halde ağızdan 50-100 ve 80 mg verilir.

İntravenöz yoldan verilişte ilaç etkisi hemen başlar, daha güçlü olur, fakat daha kısa sürebilir; ayrıca kardiyovasküler sistem, solunum ve beyin ile ilgili yan tesirleri daha belirgin olabilir.

İki ilacın veriliş yollarının farklı olması etkileşimlerini de etkilemektedir. Örneğin, ağızdan verilen ve bu şekilde verildiğinde etkileşen iki ilaçtan birisi parenteral yoldan uygulanırsa, etkileşme riski ortadan kalkar.

6. Veriliş zamanı, gün–içi ritm ve diğer biyoritmler: İlaçların absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itrahını etkileyen çeşitli fizyolojik fonksiyonların (örneğin plazma protein düzeyi, midenin asid salgılama ve boşalma hızı, karaciğer kan akımı, böbrek kan akımı, glomerüler filtras-

yon hızı ve idrar pH'si gibi) **gün–içi (sirkadiyen) ritm gösterdikleri** bilinmektedir (Tablo 10.2).

Buna bağlı olarak bazı ilaçların absorpsiyonu, dağılımı, klirensi ve eliminasyon yarılanma ömürleri gün içinde veriliş zamanına göre değişebilir. Bir ağrı kesici olan asetaminofenin (parasetamolun) eliminasyon yarılanma ömrünün saat 14'te verilmesi halinde, sabah saat 6'da verilmesine göre %15 azaldığı görülmüştür. Aminopirinin saat 20'de verilmesi halinde klirensi, saat 08'de verilmesine göre %20 azalmıştır. **Parasetamol ve aminopirin ile yapılan denemelerde**, belirtilen değişimler bakımından bireyler arasında oldukça fazla değişkenlik gözlemlenmiştir.

İlacın eliminasyon hızının gün-içi değişim göstermesi nedeniyle uzun süre sabit hızda i.v. infüzyonla verilen bir ilacın oluşturduğu plazma konsantrasyonu sabit olmayabilir ve gün içindeki uygulama zamanına göre değişebilir. İntravenöz infüzyonla verilen kanser ilacı oksaliplatin'in de klinik etkinliği ve toksitesi gün içinde veriliş zamanına göre değişir. Bundan dolayı bu ilacın her gün 12 saatlik i.v. infüzyonu sabit hızda değil de saat 01'de (gece yarısından sonra) doruk hıza ulaşacak şekilde artıp sonra azalan bir hızda verilirse antitümoral etkililiği daha fazla ve yan tesiri daha az olur; saat 01 dolayında bu ilacın eliminasyon hızı artmıştır.

Absorpsiyonunun daha fazla olması nedeniyle ketoprofenin, sabah saat 07'de verilmesi ile bulunan doruk konsantrasyonu ve eğri altında kalan alanı (EAA'sı), gece 01'de verilmesi ile bulunandan %50–60 daha fazla olmuştur. Ağızdan verilen lorazepam eğer saat 22'de verilirse, saat 07'de verilmesine göre yaklaşık 2 kez daha çabuk absorbe edilir; bu fark diğer bir benzodiazepin olan triazolam verildiğinde 3 keze çıkar. Bu incelemelerde absorpsiyon hızı farkının, aç olma ve postür gibi **karıştırıcı ("confounding") faktörlere bağlı olmadığı** anlaşılmıştır. Öte yandan diazepam, nifedipin, propranolol ve nitrovazodilatörler gibi diğer lipofilik ilaçların sabah verildikleri zaman barsaktan absorpsiyonları, sabahleyin mide boşalma hızının ve barsak kan akım hızının gecekine göre daha yüksek olması sonucu, daha hızlı ve bazen daha fazla olur. Valproik asid, tek dozda sabah verildiğinde akşam verilmesine göre daha hızlı absorbe edilir; ancak sabah ve akşam yemeklerinin içeriğinin aynı olması ya da ilacın rektal verilmesi halinde bu fark kaybolur.

İlacın plazma, proteinlerine bağlanması ile ilişkili gün–içi ritm fenitoin, valproik asid, diazepam ve sisplatin ile gözlemlenmiştir; bu ilaçların plazmadaki serbest fraksiyonu sabahleyin veya sabaha yakın saatlerde artar.

Vücutta sadece ilacın kinetiğini etkileyen biyolojik sistemler değil, fakat aynı zamanda, **ilaçlar tarafından etkilenen biyolojik sistemler** de gün–içi ritm gösterir. Bunun en tipik örneği, ön hipofizden ACTH salgılanmasıdır; salgı hızı gece yarısından sonra sabahın erken saatlerine kadar yükselir ve sonra azalır. Bu nedenle, **glukokortikoid ilaçların** ACTH salgısını yükselme fazında iken baskılamaması amacıyla bu ilaçların günlük dozunun salgının azalmaya başladığı sırada (sabah 7–8 arası) verilmesi tercih edilir; böylece glukokortikoidlerin adrenal kortekste yapacakları atrofi olasılığı azaltılır.

Yukarıda sözü edilen bulgular insanlarda yapılan ve klinik bakımdan anlamlı olabilecek denemelere dayanır. Farmakoloji literatüründe, ilacın kinetiğinin ve etkinliğinin gün içinde veriliş zamanına göre değişmesi konusunda deney hayvanlarında yapılmış çok sayıda yayın vardır. Bunların çoğunun insanlardaki durumu yansıtma bakımından anlamlılığı yetersizdir veya yoktur.

TABLO 10.2
Vücutta ilaç farmakokinetiğini etkileyebilecek başlıca sirkadiyen ritmler[1]

Fonksiyon	Maksimum zamanı	Minimum zamanı
Kan		
Plazma proteini	08.00–18.00	02.00–04.000
Hematokrit	10.00	18.00
Koagülasyon	08.00–12.00	16.00–22.00
Eritrosit membran viskozitesi	6.00	18.00
Kan viskozitesi	08.00–10.00	03.00–04.00
Dolaşım		
Karaciğer kan akımı	02.00–08.00	14.00
Periferik rezistans	07.00–09.00	17.00–21.00
Kapiler rezistansı	12.00–16.00	00.00–04.00
Mide asid salgısı,	18.00–02.00	8.00–16.00
boşalma hızı	Sabah	Gece
Böbrek		
Glomerüler filtrasyon hızı	12.00–16.00	00.00–04.00

1. Prichard (1994) ve Levi ve diğ., 2000'den alınmıştır.

Çeşitli hedef **organların ilaca duyarlığı** ilacın farmakokinetik özelliklerindeki değişkenlikten bağımsız bir şekilde gün-içi değişkenlik gösterir. Örneğin ağrı kesici bir ilaç olan meperidin bu etkisi gece verildiğinde plazma düzeyi daha yüksek olmasına karşın, sabah verilmesine göre daha az olur. Fare ve sıçanlarda çok sayıda kanser ilacının toksisitesinin belirgin gün–içi ritm gösterdiği saptanmıştır.

Uyku ilaçlarının ve **alkol**ün, etkilerinin niteliği gereği, verildikleri zamana göre etki dereceleri değişik olur. Sabahleyin uykusunu almış bir kimseye hipnotik dozda verilen bir uyku ilacı onu sadece sakinleştirdiği halde, aynı dozun akşam verilmesi kişiyi uyutabilir. Santral sinir sistemini uyaran ve **uykusuzluk yapabilen bazı ilaçların** (örneğin kafein, efedrin ve iştah kesici sempatomimetik aminlerin) akşam üstü veya gece alınmaları tavsiye edilmez.

Uyuşukluk sedasyon, hipotansiyon, baş dönmesi ve motor inkoordinasyon gibi kişinin günlük çalışmasını bozabilen yan tesirleri olan ilaçların, mümkün olan durumlarda, **günde tek doz halinde gece yatarken alınmaları** uygun olur.

İlacın **ağızdan alınma saatinin, yemek saatine göre konumu,** onun gastrointestinal absorpsiyonunu değiştirerek etkinliğini değiştirebilir. Yemeğin ilaç absorpsiyonunu etkilemesine 3. Konuda değinilmiştir.

İlaç etkisinin gün–içi doğal ritmin dönemlerine göre değişmesi, **yeni kavramların ve inceleme alanlarının** ortaya çıkmasına neden olmuştur (kronofarmakoloji gibi); bunlara Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.104).

7. Çevresel faktörler ve diyet: Çevre kirlenmesine neden olan çeşitli maddelerin, biyotransformasyon yapan enzimleri etkileyerek ilaç etkisinde değişiklik yapması mümkündür. Bu maddelerden tarımsal savaşım aracı olarak kullanılan **poliklorlu bifeniller, DDT** ve **benzeri organik klorlu insektisidler** ve kömür ile petrol ürünlerinin yanması sonucu havaya karışan **benzopiren** ve **benzeri polisiklik aromatik hidrokarbonlar** belirli **mikrozomal enzimleri indüklerler**. DDT ve lindan'a maruz kalan fabrika işçilerinde antipirin metabolizmasının, bunlara maruz kalmayan kişilerdekine göre iki kez daha hızlı olduğu saptanmıştır.

Sigara dumanında bulunan veya motorlu taşıtların egzoslarından çıkan **karbon monoksid**, sitokrom P450 sitokrom (CYP) enzimlerini inhibe eder. Ancak sigara dumanında karbon monoksid yanında bulunan polisiklik hidrokarbonlar, biyotransformasyon yapan belirli enzimleri (özellikle sitokrom P450 enzimlerinden CYP1A1 ve CYP1A2'yi) indükler. Buna bağlı olarak tütün tiryakilerinde aşağıdaki maddelerin etkinliğinin **tütün içmeyenlerdekinden daha düşük** olduğu saptanmıştır; klorpromazin, teofilin, imipramin, pentazosin, fenasetin, antipirin ve dekstropropoksifen. Ayrıca, tiryakiler nikotini tütün içmeyenlere göre daha çabuk inaktive etmektedirler. Tütün içenlerin, bronşlarında oluşan kronik bronşit hali nedeniyle propranolol ve benzeri ilaçların bronkokonstriktör yan tesirine ise daha duyarlı oldukları saptanmıştır. Çevre kirlenmesine yol açan faktörlerden birini oluşturan **kurşun**, sitokrom P450 enzimlerinin biyosentezini inhibe eder.

Kişinin aldığı **besinlerin içinde bulunan doğal maddelerin, katkı maddelerinin, beslenme yetersizliğinin, alkol ve kahve** gibi içkilerin ilaca karşı kişinin reaksiyonunda değişiklik yapması mümkündür (bkz. 5. Konu).

Besinlerde doğal olarak bulunan sterollerin peroksidleri, flavonlar, flavonoidler, safrol, ksantinler, indoller, organik peroksidler ve β–iyonon'un sıçanlarda ilaç metabolizmasını hızlandırdığı bulunmuştur. Lahana, karnıbahar ve brüksel lahanası ile beslenen insanlarda ve sıçanlarda CYP1A1 ve 2 enzimlerinin etkinliği artar. Sayılan sebzeler içinde bulunan indol–3–asetonitril ve diğer bazı indol bileşikleri bu enzimlerin indüklenmesinden sorumludurlar. Greyfrut suyunda bulunan belirli flavonoidler CYP3A4 enzimini inhibe ederek bu enzimle önemli ölçüde yıkılan ilaçlardan bazılarının (terfenadin ve astemizol adlı antihistaminikler gibi) toksisitesini artırır (bkz. 5. Konu).

Gönüllü insanlarda 4–5 gün süre ile, açık kömür alevi üzerinde ızgara yapılan etle beslenme veya brokoli yenilmesi CYP1A2 enzimini indükler (bkz. 5. Konu).

Diğer incelemelerde, **bol proteinli diyetle beslenen** insanlarda antipirin ve teofilin'in metabolizmasının hızlandığı, **karbonhidrattan zengin diyetle beslenenlerde** ise yavaşladığı bulunmuştur.

8. Genetik faktörler*: Bazı bireylerde, genetik yapının değişikliğine bağlı olarak ilaçların etkisi de değişebilir. Bu değişkenlik çoğunlukla ilaçların metabolizması ile ilişkili olsa da ilacm absorpsiyon, dağılım, itrah özelliklerini de etkileyebilir. Bazı durumlarda ise ilaçların farmakokinetik özelliklerinde bir değişiklik olmaksızın ilaçların etki yeri olan hedef moleküllerin yapılarındaki genetik değişkenlik nedeniyle de ilaç yanıtı bireyler arasında farklılık gösterir. İlaç yanıtında bireyler arasındaki değişkenliğin, en az % 20-40'ından ve istenmiyen etkiler arasındaki değişkliğin ise yaklaşık % 50'sinden genetik faktörlerin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bireyler ya da toplumlar arasındaki genetik değişkenlikler nedeniyle ilaç etkisinin farklılık göstermesi farmakogenetik çalışmalarla incelenir. Farmakogenetik ve farmakogenomik kavramları Kitabın 13. Konusunda geniş olarak belirtilmiştir, burada bazı örnekler verilecektir.

Sitokrom P450 (CYP) enzimlerinden CYP2D6'nın ilaçları metabolize etme hızı açısından toplumdaki bireyler yavaş (*YM*), hızlı (*HM*) ve çok-hızlı metabolize ediciler (*ÇHM*) olarak üç farklı fenotipe ayrılabilir. Bu üç fenotipi belirleyen asıl etmen diğer fizyolojik etmenler değil, bireyler arasındaki genetik varyasyonlardır. Yavaş metabolize ediciler bireylerde, CYP2D6 enzimini kodlayan gendeki dizi/ardışım (sekans) değişikleri nedeniyle protein yapısı bozulur. Çok-hızlı metabolize edici olan bireylerde ise genom üzerinde *CYP2D6* geninin ikiden çok kopyası bulunur. CYP2D6 aktivitesi açısından yavaş metabolize edici fenotipindeki bireylerde kodein, ağrı kesici etkililiği daha üstün olan morfine dönüştürülemez. Dolayısıyla bu kişilerde yüksek kodein dozlarında bile yeterli ağrı kesici etki oluşamaz. CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçlara bir başka örnek olarak tamoksifen verilebilir. Kanser tedavisinde kullanılan *tamoksifen* insanda *endoksifen* adlı daha aktif olan metabolitine CYP2D6 enzimi tarafından dönüştürülür. Yavaş metabolize edici bireylerde tamoksifen tedavisi ile kanserli hastalarda elde edilen sağkalım oranı, hızlı ve çok hızlı metabolize edici bireylerdekine göre daha düşük bulunmuştur.

Farmakogenetik bilgi, bazı durumlarda tedavi yanıtının öngörülmesine bazen de tedavi dozunun ya da kullanılacak ilaç türünün belirlenmesine, yani **tedavinin bireyselleştirilmesine olanak verebilir.** Genetik polimorfizmlerin varlığını tedavi öncesinde saptayarak verilecek ilaç tedavisini ona göre düzenleme dünyada bazı merkezlerde uygulanmaktadır. Örneğin, çocukluk yaşı kanser hastalarında *6-merkaptopurin* veya *azatioprin* tedavisi verilmeden önce bu ilaçları yıkan *tiopurin metiltransferaz (TPMT)* aktivitesi ölçülmekte ve genotipleme yapılmaktadır. Beyaz ırkta yaklaşık her 300 bireyden birinde bu enzimin homozigot eksikliği görülür. Diğer bireylerin %90'ı ise yabanıl aleller bakımından homozigot, %10'u ise heterozigottur. Türk toplumunda da bu genetik varyantların oranları diğer beyaz toplumlardakine benzer bulunmuştur. Enzim aktivitesinin düşük olduğu hastalarda tedavi, rutin dozdan çok daha düşük bir kemoterapotik dozu ile yapılır. Böylece azatioprin ve 6-merkaptopurine bağlı kemik iliği toksisitesi riski ve uzun süreli tedavi sırasında ikincil tümör oluşumu riski önlenebilir.

UDP-glukuronoziltransferaz 1A1 (UGT1A1) genindeki polimorfizmler Crigler-Najjar sendromunda hafif hiperbilirubinemiden sorumludur. *UGT1A1* geninin körükleyici (promoter) bölgesindeki TA tekrar sayısı, bu önemli glukuronozil transferazın karaciğerdeki ifade (ekspresyon) düzeyini etkiler; 6 veya 7 tekrar en sık görülen alellerdir. UGT1A1 enziminin bir polimorfik varyantı olan *UGT1A128* geni körükleyici bölgesinde fazladan bir TA tekrarı daha içerir. Bu varyasyon, *UGT1A1* transkripsiyon miktarında ve enzim aktivitesinde azalmaya yol açar. Aktivitedeki azalma nedeniyle bir kanser ilacı olan irinotekanın aktif metaboliti olan *SN38* adlı maddenin yıkılması yavaşlar plazma düzeyi artar. *SN38* toksisiteden sorumlu olduğu için kalıtsal olarak düşük *UGT1A1* aktivitesine sahip bireylerde irinotekanın toksisite riski artabilir.

Tümör hücrelerinde çoğu kez hastanın kalıtsal olarak taşıdığı genetik polimorfizmlerden başka, sonradan kazanılmış mutasyonlar da bulunur. Örneğin, küçük hücreli-olmayan akciğer kanserinde *epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR)* kodlayan genin tirozin kinaz bölgesinde aktive edici mutasyonlar bulunuyorsa hastaların gefinitib ve benzeri tirozin kinaz inhibitörü ilaçlara daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir.

Farmakogenomik yaklaşımların yeni ilaçlar geliştirilirken ilaç hedefleri ortaya koyması ve bu tür etkinlikleri kolaylaştırma potansiyeli vardır. Bireyler arasındaki genetik değişkenlikler belirlenerek **genotipe özgül yeni ilaç** geliştirilmesi ya da **genotipe özgül doz uygulaması** mümkün olabilir. Son yıllarda mikrodizin teknolojisi kullanıla-

* Bu kısım Melih Babaoğlu'nun katkısıyla hazırlanmıştır.

rak yapılan genomik incelemeler ışığında yeni ilaç hedefleri saptama çalışmaları yoğunluk kazanmaktadır.

9. Önceden varolan hastalık hali veya özel durumlar: Karaciğer ve böbrekler gibi eliminasyon organları dışında, **diğer organları ilgilendiren hastalıklar** da ilaçların etkinliğini değiştirebilirler. bu nedenle bazı ilaçların etkileri normal kişilerde ve belirli bir hastalığı olanlarda nitelik ve/veya nicelik bakımından farklı olabilir. Bunun çeşitli örneklerinden bazıları şunlardır: (i) **Trisiklik antidepresan ilaçlar** normal kimselerde daima sedasyon yapar ve bu, hemen başlar; **depresif hastalığı olanlarda** ise uygulamaya başlandıktan birkaç hafta sonra depresyonu düzeltir ve psişik eksitasyon yapmaya başlayabilirler. (ii) **Neostigmin ve benzeri antikolinesteraz ilaçlar myastenia gravis'li hastalarda** azalmış olan çizgili kas gücünü artırırlar, normal kimselerde ise çizgili kasların performansını etkilemezler. (iii) Kalp glikozidleri ve diüretikler, **konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda** kalbin çalışma gücünü direkt veya indirekt etkileri ile artırırlar ve belirgin diürez yaparlar. Normal kimselerde bu etkiler pek belirgin değildir. (iv) Beta–adrenerjik reseptör blokörleri ve kolinerjik ilaçlar **bronşiyal astmalı hastalarda** belirgin bronkospazm oluştururlar; normal kimselere mutad dozlarda verildiklerinde ise genellikle böyle bir etkileri ortaya çıkmaz. (v) Alyuvarlarında **glukoz–6–fosfat dehidrojenaz enziminde eksiklik** olan veya anormal hemoglobinleri bulunan kimselerde, bazı ilaçlar akut hemoliz yaparlar; böyle bir durumu olmayan kimselerde aynı ilaçlar hemoliz oluşturmazlar (bkz. 13. Konu).

Bazı hastalık hallerinde ilaca verilen yanıtın değişmesinde, hücrelerde **reseptör sıklığının** azalmasının veya çoğalmasının ya da reseptörlere karşı vücutta **otoantikor oluşmasının** rol oynadığı gösterilmiştir. Hipertiroidizm halinde kalpteki β–adrenerjik reseptörlerin sayısının arttığı, hipotiroidizm halinde ise azaldığı deneysel incelemelerle gösterilmiştir. Bronşiyal astmalıların bir kısmında bronş düz kaslarında, beta–reseptörlerin sayısı azalmıştır. Myastenia gravis'lilerin çoğunda çizgili kasların asetilkolin reseptörlerine karşı ve acanthosis nigricans denilen nadir bir hastalıkta çeşitli hedef organların insulin reseptörlerine karşı otoantikor oluştuğu ve reseptörlerin bu antikorlar tarafından kısmen inaktive edildiği saptanmıştır. Bu nedenle myastenia'lı hastaların nöromüsküler kavşakları asetilkoline az duyarlıdır; ikinci hastalıkta ise hedef organlarda insuline karşı duyarlık azalmıştır. Myokardda iskemi oluştuğunda, kısmi iskemi olan bölgede myokard hücrelerinin β–adrenerjik reseptör sayısı fazlalaşır; katekolaminlere (adrenalin gibi) duyarlık artar ve bu ilaçlar uygulandığında kalpte kolayca ritm bozuklukları oluşur.

Endojen etkin madde miktarında ve buna bağlı olarak **organların tonusunda meydana gelen değişiklikler** de ilaca karşı verilen yanıtı nicel yönden değiştirirler. Bazı hastalıklarda belirli reseptör sistemlerini etkileyen endojen ligandların (hormon, nöromediyatör veya otakoidler gibi) etkinliği artmıştır. Bu durumda söz konusu reseptörleri bloke ederek etki yapan antagonist niteliğindeki ilaçların etkinliği artar. Örneğin kalpteki beta–reseptörleri bloke eden propranolol sağlıklı bir kimsede (özellikle sporcularda) kalp atış sayısında ufak bir azalma yapar; fakat konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kalp üzerindeki sempatoadrenal tonus arttığı için propranolol kalp atış sayısında büyük bir azalma yapar. Eğer endojen etkin madde düzeyinde hastalık nedeniyle bir azalma varsa, bu maddenin reseptörünü bloke eden ilacın etkinliği azalır. Örneğin hiporenineminin eşlik ettiği durumlarda anjiotensin oluşumu azalmıştır ve anjiotensin antagonisti losartan, kaptopril ve benzeri ilaçların etkinliği buna paralel olarak azalır; hipovolemi gibi kalp-damar sisteminin renin–anjiotensin sistemine ileri derecede bağımlı olduğu ve renin-anjiotensin sisteminin etkinliğinin arttığı durumlarda ise bu ilaçlar kan basıncını fazla düşürürler.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği, tiroid fonksiyon bozuklukları gibi sistemik nedenler mikrozomal ilaç metabolizma hızına ve böbrekten eliminasyon üzerine etkileriyle, ilaçların farmakokinetiklerini değiştirebilmektedir. Örneğin hipotiroidili hastaların dijitallere aşırı duyarlı olduğu bilinmektedir. Bunun tersine hipertiroidili atriyal fibrilasyon hastalarında ventriküler hızı kontrol altına alabilmek için dijital'in yüksek dozlarının uygulanması gerekmektedir (bkz. 42. Konu).

Solunum yollarının ağır ve kronik hastalıkları, hipoksemi, hiperkapni, asit-baz dengesizliği ve bunlara eşlik eden kalp, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri dolaylı yollardan ilaç farmakokinetiğini oldukça etkilemektedir. Bu durumlarda örneğin teofilin'in klirensi bozulmaktadır. Asıl sorun teofilin'in üst solunum yolu enfeksiyonu varlığında eritromisin gibi ilaçlarla beraber kullanımında gözlenmektedir. Eritromisin teofilin metabolizmasını inhibe ederek teofilin toksisitesine neden olabilir. Bu ilaçlar birlikte kullanıldığında plazma teofilin düzeylerinin izlenmesi gereklidir.

Daha önce verilen bir ilaçla veya hastalık nedeniyle vücutta biyokimyasal **ortamın ("milieu"nün) değiştirilmesi,** bazı ilaçlara verilen yanıtları değiştirebilir. Örneğin, hiponatremi gelişmiş olması lityumun, hipokalemi gelişmesi ise digoksin ve bazı antiaritmik ilaçların toksisitesini artırır.

Atopi: Bazı kimselerde ilaçlara bağlı tipik alerjik reaksiyonlar, diğer kimselere göre daha sık görülür. Bunların çoğu aynı zamanda bronşiyal astma, saman nezlesi ve besin alerjisi gibi patolojik durumları olan kimselerdir. Atopi denilen bu durumun en önemli nedeni, böyle kişilerin immünoglobülin E tipi antikor oluşturmaya genetik predispozisyonlarının bulunmasıdır. Normal kimselerde IgE tipi antikorlar plazmada düşük miktarda bulundukları halde, atopililerde kronik olarak yüksek miktarda bulunurlar.

Gebelik: Gebelik uzun süren geçici bir fizyolojik durumdur. Dolaşım, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında, ilaç kinetiği ile ilgili diğer bazı parametrelerde önemli değişikliklere neden olur. Fenitoin, fenobarbital ve diğer bazı antiepileptik ilaçlarla yapılan farmakokinetik incelemeler, gebelerde ilaç kinetiği ile ilgili **aşağıdaki değişmelerin meydana geldiğini** göstermiştir: (i) Mide suyunun bileşiminin değişmesi ve mide–barsak kanalının motilitesinin azalması (bu arada mide boşalma süresinin uzaması) sonucu ilaçların absorpsiyonu gecikebilir ve azalabilir. (ii) Karaciğerde biyotransformasyon yapan enzimlerin etkinliği artar ve karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilen bazı ilaçların hepatik klirensi fazlalaşır; örneğin parasetamolun glüküronatlanma hızı artmıştır ve normal dozu ile yeterli ağrı kesici etki oluşmayabilir. (iii) Böbrek kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının artması sonucu belirli ilaçların (örneğin primidon) renal klirensi artar. (iv) Dolaşan kan ve interstisyel sıvı hacminin artması ve fötüs içine dağılım nedeniyle ilaçların gerçek ve sanal dağılım hacimleri artar. (v) Plazmada protein konsantrasyonunda giderek artan bir şekilde meydana gelen azalma, ilaçların proteine bağlanma oranını düşürür ve sanal dağılım hacminin artmasına katkıda bulunur. Bütün bu olayların sonucu antiepileptik ilaçların belirli dozları ile gebelerde plazmada oluşan konsantrasyonlarının, gebe olmayan kontrol de-

neklerdekine göre azaldığı saptanmıştır. Bu durum gebelerde ilaç etkinliğinde azalmaya yol açar.

10. İlaç etkisini tamponlayan ikincil olaylar: İlacın vücutta belirli sistemlerde yaptığı değişme (etki), bu sistemlerle ilgili nöral veya hormonal homeostaz mekanizmalarını aktive ederek etkiyi azaltmaya yönelik ayarlamalara neden olabilir; böylece ilacın etkinliği bir süre sonra azalır. Örneğin antihipertansif ilaçların çoğu, kan basıncını düşürerek ve böbrek kan akımını azaltarak vücutta su ve tuz tutulmasına neden olurlar; bunun sonucu kan basıncını düşürücü etkilerinde (eğer birlikte diüretik bir ilaç verilmezse) azalma olur. Spironolakton adlı diüretik ilaç böbrekte aldosteronu antagonize eder ve böbrekten potasyum itrahını azaltarak hiperkalemi oluşturur; hiperkalemi aldosteron salgılanmasını artırarak spironolaktonun etkisini tamponlar. Diüretik ilaçlar etki süreleri boyunca böbrekten su ve tuz atılmasını artırırlar; bunun sonucu vücutta hacim deplesyonu (hipovolemi) yaparlar. Bu son durum, böbrekte su ve Na^+ reabsorpsiyonunu artırarak diüretik etkiyi "frenler".

11. Biyolojik değişkenlik: Yukarıda sayılan ve ilaç etkisini değiştirdiği belirtilen çeşitli faktörler bakımından aralarında görünüşe göre fark bulunmayan (örneğin, aynı cinsten, aynı ağırlıkta, benzer genetik yapıda, aynı çevresel koşullar altındaki) insan veya deney hayvanı popülasyonunda belirli bir dozda ilaç verildiği zaman meydana gelen etkinin derecesi bütün bireylerde aynı olmaz, bireylerarası fark gösterir. Eğer oluşan etki hep veya hiç şeklinde bir yanıtsa (örneğin uyuma gibi) ilaç optimal, özellikle suboptimal dozda verildiğinde, populasyondaki bireylerin bir kısmında etki oluşur, geri kalanlarda ise oluşmaz. Bireyler arasında gözlenen bu tür etki değişkenliğine **biyolojik değişkenlik** adı verilir. Konuya kuvantal doz–etki ilişkisi bağlamında daha önce değinilmiştir (bkz. 7. Konu).

12. Kirallik (kiralite): İlaçların çoğunun asimetrik bağ taşıyan karbon atomu (kiral merkez) içermeleri nedeniyle R (sağ) ve S (sol) izomerleri (enantiomerleri) vardır (bkz. 9. Konu). Kiral ilaçlar genelllikle rasemat (%50 R ve %50 S izomeri karışımı) olarak üretilirler. Bazı ilaçların iki izomerinin farmakokinetik ve/veya farmakodinamik özelliği farklı olur ve ilacın terapötik etkisinden büyük ölçüde sadece bir izomer sorumludur. Bunun önemli bir nedeni ilaç metabolize eden enzimlerin aktif noktasının ve özellikle ilaç reseptörlerinin izomerlerden birine daha yüksek afinite göstermesidir. İlaç molekülü ele ve reseptör molekülü eldivene benzetilirse, elverişsiz izomerin reseptöre etki yapamaması sol ele sağ el eldiveni giydirmeye benzetilebilir. Birer hormon olan adrenalin ve tiroksinin reseptörlerine uyan ve daha etkin olan izomerleri l (levo) izomerleridir. Çok sayıdaki örneklerden bazılarına 9. Konuda değinilmiştir.

13. Tolerans, taşifilaksi ve desensitizasyon: Bazı ilaçlar uzun süre devamlı kullanıldıkları zaman, başlangıçtaki dozun etki şiddetinin giderek azaldığı ve etki süresinin kısaldığı görülür. Aynı tesiri sürdürmek için dozu gittikçe artırmak zorunda kalınır. Bu duruma tolerans adı verilir. Vücutta etkisine karşı **tolerans** oluşan ilaçların birçok örnekleri vardır. Bir örnek opioid analjeziklerdir; bu ilaçların kesintisiz bir şekilde yinelenerek verilmeleri halinde ağrı kesici etkiyi sürdürebilmek için dozun giderek artırılması gerekir. Aynı farmakolojik sınıftan olan ilaçlardan birine tolerans kazanan bir kimse, diğerine karşı da tolerans kazanmıştır; buna **çapraz–tolerans** adı verilir. Tipik bir örneği, alkoliklerin, alkol gibi santral sinir sisteminin genel depresanı olan uyku ilaçları, genel anestezikler ve anksiyolitik ilaçlar gibi alkol dışı ilaçlara veya etkin maddelere de tolerans gösterebilmeleridir.

Çok nadir olarak kişi bir ilacı daha önce almadığı halde ona karşı diğer kişilere göre tolerans gösterebilir; bu durum herediter olabilir. Örneğin, genetik özellik nedeniyle nadiren varfarin ve benzeri oral antikoagülanlara karşı tolerans gösteren insanlar bildirilmiştir; bunlarda terapötik etki için normal dozun 20 mislini kullanmak gerekmiştir. Buna **bireysel tolerans** adı verilir. Bireysel tolerans bazen hedef hücrelerde reseptörlerin herediter olarak azalmasına bağlı olabilir. Bir de **türe özgü tolerans** durumu vardır. Örneğin tavşanlar atropine ve fareler insüline karşı diğer memeli türlerinden daha fazla dayanıklıdırlar.

Tolerans, oluşumuna göre, genellikle **iki tipte olur**: (i) **Biyokimyasal veya farmakokinetik tolerans:** İlaç, yinelenen dozlarda sürekli verildiğinde, kendini vücutta inaktive eden enzim sistemini indükler (**otoindüksiyon**). Böylece ilacın eliminasyonu zamanla giderek artar; plazmadaki ilaç konsantrasyonu ve dolayısıyla etkinliği giderek azalır. Bu tür toleransa, plazmadaki ilaç düzeyinin azalmasının eşlik etmesi karakteristik bir özelliktir. Biyokimyasal tolerans gelişmesi ile ilgili özel bir mekanizma, organik nitratlara (nitrovazodilatörlere) gelişen toleransta rol oynar (bkz. 40. Konu). (ii) **Farmakodinamik veya hücresel tolerans:** Hücrelerin, özellikle nöronların ve o hücrelerdeki reseptörlerin ilaca devamlı olarak maruz kalmaları halinde bu hücrelerde o ilaca **adaptasyon** gelişir. Böylece reseptörlerin sayısı ve/veya ilaca duyarlığı ve diğer subselüler yapıların ilaca yanıt verme yeteneği giderek azalır. Bu tür toleransta, ilacın belirli bir dozunun plazmada sağladığı konsantrasyon düzeyinde bir azalma olmaz.

Bazı ilaçlara karşı tolerans gelişmesinde her iki mekanizma da geçerlidir (örneğin alkol, barbitüratlar ve diğer bazı uyku ilaçlarına karşı gelişen toleransta olduğu gibi). Diğer bazı ilaçlara karşı gelişen tolerans ise esas itibariyle hücresel tiptedir (morfin ve diğer opioid analjezik ilaçlara, benzodiazepinlere ve amfetaminlere karşı gelişen toleransta olduğu gibi).

Kokain, heroin ve benzeri bağımlılık-yapıcı maddelere karşı oluşan toleranstan öğrenilmiş tolerans tipinde ilacın uygulandığı çevrenin aynı olması da tolerans oluşmasında rol oynar. Bu durumda aynı ilaç yeni bir çevrede uygulanırsa toleransın azaldığı ve ilaç etkilsinin arttığı görülür (bkz. 65. Konu).

Hücresel tipteki tolerans genellikle bir ilacın **bütün etkilerine karşı oluşmaz,** sadece bir kısmına karşı oluşur. Eğer ilacın terapötik etkisine karşı tolerans oluşuyor, fakat toksik etkilerine karşı oluşmuyorsa terapötik indeks azalır; bu istenmiyen bir durumdur. Bazen bunun tersi olur, ilacın terapötik etkisine karşı belirgin bir tolerans oluşmadan toksik etkilerinden birine veya bir kısmına karşı tolerans oluşur. Örneğin angina pektoris tedavisinde nitrogliserin verilmeye başlandıktan sonra ilk birkaç gün boyunca hasta başağrısından şikayet eder; başağrısı, bu istenmeyen etkiye karşı tolerans oluşması sonucu birkaç gün sonra kaybolur. Benzer şekilde, kan basıncı üzerinde düşürücü etki yapan alfa-adrenerjik reseptör bloke edici ilaçlar, ilk günlerde belirgin ortostatik hipotansiyon ve ona bağlı senkop (bayılma) yapabilirler. Birkaç günlük uygulamadan sonra ilacın bu etkisine karşı tolerans gelişir ve artık hipotansiyon oluşmaz. Bu olaya "ilk koz senkopu" adı verilir.

İlaç **devamlı olarak, kısa aralıklarla veriliyorsa** ve bir doz uygulandığında, önceki doz vücuttan tamamen elimine edilmemişse, tolerans daha çabuk gelişir. İlaç seyrek olarak verildiğinde, intervalin uzunluğuna göre, tolerans gelişmesi hafif derecede olur veya hiç tolerans gelişmeye-

bilir. Tolerans oluşması için, ilacın **kesintisiz olarak,** yeterli bir süre vücutta az veya çok bulunması ve böylece reseptörlerin ilaca sürekli maruz kalması esastır.

Radyoligand bağlama yöntemleri (bkz. 9. Konu) ile yapılan deneylerde, bazı agonist ilaçların uzun süre uygulanmaları halinde etkiledikleri hücrelerde reseptör sıklığının (dansitesinin) giderek azaldığı saptanmış ve bu durum farmakodinamik tolerans oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. Böyle bir durum **reseptörlerin azaltılması** ("down–regulation") suretiyle hücrelerin ilacın devamlı etkisine (veya "sataşmasına") karşı kendilerini savunmaları olarak yorumlanabilir. Hücrede membran reseptörlerinin sayısının azaltılması, genellikle reseptörün hücre yüzeyinden hücre içine alınması (internalizasyon) ve/veya reseptör proteini sentezinin azaltılması suretiyle yapılır. Agonist ilaç bir süre kesildikten sonra hücre içine alınan reseptörler tekrar sitoplazma membranında konuşlandırılırlar ve ilaca duyarlık geri döner. **Antagonist ilaçların devamlı verilmesi** ise reseptör sıklığında azalma oluşturmaz, aksine reseptör sıklığında artma ("up–regulation") yapar. Bazı ilaçlara karşı tolerans gelişmesinde reseptör–dışı yapı veya basamaklardaki adaptif değişmeler rol oynar. Örneğin, insüline karşı gelişen toleransta, hedef hücrelerin reseptörlerinin down–regulation'u yanında postreseptör olay zincirinin basamaklarındaki adaptif değişmeler de rol oynarlar.

Kazanılan **toleransın derecesi** ilacın türüne göre değişir. Kişide ilaca karşı gelişen toleransın derecesi, o kişinin aldığı günlük ilaç miktarı ile o ilaca tolerans kazanmamış normal bir kişideki normal günlük doz arasındaki orana göre belirlenir. Bazı ilaçlara karşı tolerans gelişmesi orta derecede olur; şöyle ki tolerans kazanmış kişi bunların günlük dozunun azami 5–10 katına dayanabilir (örneğin sürekli alkol kullanan "alkolik" kişilerde olduğu gibi). Diğer bazı ilaçlara karşı ise tolerans gelişmesi ileri derecede olur; kişi, ilacın mutad günlük dozunun birkaç yüz katını hergün rahatlıkla kullanabilir (örneğin keyif verici bir madde olan lizerjik asid dietilamid, LSD ve amfetaminlere ilaçlarına bağımlı olanlarda olduğu gibi bkz. 65. Konu). Toleransın **gelişme hızı (gelişme süresi)** de ilacın türüne göre farklı olur. Örneğin morfin ve benzeri ilaçlara karşı ileri derecede ve görece çabuk (günler ve haftalar içinde) tolerans gelişebilir; alkole karşı ise düşük derecede ve yavaş (bir veya birkaç yılda) tolerans gelişir.

Tolerans kazanan kimsede **ilaç kesilirse,** ilacın vücuttan tamamen eliminasyonunun ardından tolerans hali kısa zamanda kaybolur. Kişi başlangıçtaki duyarlığını kazanır; böyle bir kişiye tolerans halinde iken aldığı dozda ilaç verilirse ciddi toksik belirtiler ve ölüm meydana gelebilir.

İlaçların çoğuna karşı, ne kadar uzun süre kullanılırsa kullanılsınlar **tolerans oluşmaz.** Etkilerine karşı vücutta tolerans gelişen ilaçlar görece az sayıdadır.

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotik ve diğer kemoterapötik ilaçlar hastaya bir süre uygulandıktan sonra bakterilerde veya diğer infeksiyon etkenlerinde ilacın çoğalmayı durdurucu ve öldürücü etkisine karşı tolerans oluşur. Konakçı hücresini ilgilendirmeyen ve infeksiyon etkeni olan mikroorganizmada gelişen bu duruma **rezistans** adı verilir. Tolerans ile rezistansı karıştırmamak gerekir. Ancak, çok seyrek de olsa, kural–dışı olarak bazen rezistans ve tolerans eşanlamlı bir şekilde kullanılır (insüline rezistansta olduğu gibi).

Taşifilaksi: Toleransın çok çabuk oluşan bir şekli vardır ki, buna taşifilaksi denilir. İn vivo koşullarda agonist ilaçların verilmesi sırasında çabuk gelişen tolerans yani akut tolerans için genellikle bu deyim kullanılır. Bir dozun etkisi geçtikten sonra peşpeşe diğer dozları uygulamak suretiyle ilaca karşı dakika veya saatle ifade edilebilecek kadar kısa bir süre içinde taşifilaksi gelişmesi sonucu etki şiddetinin giderek azaldığı, hatta etkinin tamamen kaybolduğu görülebilir.

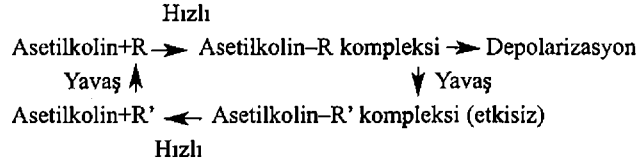
Taşifilaksi oluşturan ilaçların bir grubu, dokuda bağlı durumda bulunan bir endojen maddeyi salıvermek suretiyle etki yapan ilaçlardır. Bunlar arasında efedrin, tiramin ve amfetamin gibi sempatomimetik aminler ile histamin salıverici bazı ilaçlar bulunur. Sayılan sempatomimetik aminler bir deney hayvanına kısa aralarla sabit bir dozda verilirse, yaptıkları kan basıncı yükselmesi giderek azalır ve nihayet tamamiyle ortadan kalkabilir. Aynı şekilde verilen histamin salıverici ilaçların yaptığı kan basıncı düşmesi de giderek azalır ve nihayet tamamiyle kaybolabilir. Bu durumda taşifilaksi oluşması, ilacın dozlarının sık tekrar edilmesi sonucu salıverilmeye elverişli endojen madde deposunun giderek tükenmesine bağlanabilir.

Ancak vazopresine, nikotine ve $5\text{–}HT_3$ tipi serotonerjik reseptörler üzerinden stimülan etki yapan serotonin–benzeri ilaçlar gibi bazı maddelere karşı da taşifilaksi oluşur ki, bu ilaçlar endojen bir madde aracılığı ile değil, kendilerine özgü reseptörleri doğrudan doğruya etkileyerek tesir ederler. Aşağıda belirtilen desensitizasyon olayı adı geçen ilaçlara taşifilaksi oluşmasında rol oynar.

Desensitizasyon (duyarsızlama): Bu deyim, genellikle, in vitro (vücut dışında, oksijenlenen fizyolojik sıvılar içinde) yaşatılan izole organlarda agonist ilaç uygulanması sonucu bir saniyeden birkaç saate kadar değişen kısa bir süre içinde hedef hücrelerin yanıt verirliğinin (dolayısıyla ilaç etkisinin) hızlı bir şekilde azalmasını ifade eder. Bu olay sırasında genellikle hücrede reseptör sıklığında (sayısında) azalma yani "down–regulation" olmaz. Bazı reseptörlerde desensitizasyon saniyeden az sürede ya da bir veya birkaç saniye içinde gelişir (nikotinik kolinerjik reseptörler ve ligandla açılıp kapanan iyon kanalı tipi diğer bazı reseptörler gibi). Hızlı gelişen desensitizasyonu, daha yavaş gelişen ikinci dönem desensitizasyon izleyebilir. G proteini ile kenetlenen reseptör tiplerinde (beta–adrenerjik ve opioid reseptörler gibi) veya tirozin kinaz etkinliği olan reseptörlerde (insülin reseptörleri gibi) desensitizasyon genellikle yavaş gelişir. İn vivo durumda, tonik stimülasyon altında olan reseptörler (beyindeki dopamin D_2 reseptörleri gibi) desensitizasyon geliştirmeye fazla yatkın değildirler. Bazen desensitizasyon gelişmesine reseptör down–regulation'u eşlik eder veya desensitizasyonu reseptör down–regulation'u izler.

Desensitizasyon olayı, ilk olarak 1957'de nöromüsküler kavşakta (çizgili kaslarda) mikropipetle asetilkolin uygulayarak yapılan elektrofizyolojik incelemeler sonunda Katz ve Thesleff tarafından tanımlanmış bir olaydır. Asetilkolin'in kavşağa lokal uygulanması kolinerjik nikotinik reseptörleri taşıyan membran kısmı olan kas taban plağında, (deyim için bkz. 57. Konu) belirli büyüklükte ve birkaç milisaniye süren depolarizasyon yapar; bu, kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu sonucu membranın sodyuma geçirgenliğinin artmasına bağlıdır. Bu şekilde uygulamalar birkaç yüz milisaniyelik veya daha uzun aralarla yinelenirse reseptör desensitizasyonu gelişir, kas taban plağındaki depolarizasyon azalır ve sonra kaybolur. Bu olayın, reseptörlerin agonist (asetilkolin) ile temas sonucu aktif konformasyondan (R konformasyonu) asetilkolin'e yanıt vermeyen inaktif (R') konformasyona dönüştürülmelerine bağlı olduğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Desensitizasyonun oluşma hızı uygulanan "doza", başka bir deyişle ortamdaki agonist konsantrasyonuna bağımlı olduğu halde, ilaç uygulanmasını kestikten sonra desensitizasyonun ortadan kalkma hızı dozdan veya konsantrasyondan bağımsızdır; bu son durum, gerek "asetilkolin–R kompleksi"nin ayrışma hızının ve gerekse R' konformasyonunun R'ye dö-

nüşüm hızının yavaş olmasına bağlıdır. Olayın tümünün kinetik yönü şematik olarak, aşağıda basitleştirilmiş şekilde gösterilmiştir:



Yukarıda belirtilen gözlemlerden sonra, diğer izole organ preparatlarında ve ayrıca hücre kültürlerinde, sadece nikotinik kolinerjik reseptörler düzeyinde değil, fakat diğer tür belirli reseptörler düzeyinde de desensitizasyon meydana geldiği gösterilmiştir.

Agonist ilaçlar iki tür desensitizasyon yapabilirler: (i) **Homolog desensitizasyon:** Bir agonistin yaptığı desensitizasyon sonucu, hücrede aynı reseptör aracılığı ile etki yapan diğer agonistlere karşı desensitizasyon gelişmesidir. (ii) **Heterolog desensitizasyon:** Belirli bir reseptör türü veya reseptör sınıfı aracılığı ile hedef hücreyi etkileyen ilaçların yaptığı desensitizasyonun, aynı hücreyi başka tür reseptörler veya reseptör sınıfları aracılığı ile etkileyen ilaçlara karşı da desensitizasyon gelişmesine yol açması olayıdır; genellikle, homolog desensitizasyona göre **daha yavaş** gelişir. Heterolog desensitizasyonda, reseptörde bir değişme değil, transmembranal sinyal transdükleme sistemlerinde veya diğer post–reseptör olaylarda değişme vardır ve böyle bir durum aynı efektör sistemi (örneğin G_s veya G_i aracılığı ile adenilil siklazı) kullanan farklı reseptör türleri üzerinden oluşan hücre yanıtının azalmasına yol açar.

Desensitizasyon gelişmesi için **agonistin sürekli olarak ortamda bulunması gerekir. Bu olay başlıca aşağıdaki mekanizmalarla** oluşur: (i) **Reseptör konformasyonunun bozulması:** Bu olay yukarıda belirtilen nikotinik reseptörlerde oluşan desensitizasyonda olduğu gibi reseptörün yüksek afiniteli durumdan düşük afiniteli duruma gecmesine yol açar. Bu değişme bazen aşağıdaki olaylara sekonder olarak da meydana gelir. (ii) **Reseptör molekülünün kovalent modifikasyonu:** Bu olaya bağlı desensitizasyonun β–adrenerjik reseptörlerde meydana geldiği gösterilmiştir. Şöyle ki, ilacın yaptığı **beta–reseptör aktivasyonu,** hücredeki etkisini başlatmak için bir yandan G_s proteini aracılığı ile adenilil siklazı aktive ederken, öte yandan **beta–adrenerjik reseptör kinaz** (β–ARK) adlı enzimi ve bir G proteinine–kenetli reseptör kinaz (GRK) enzimini aktive eder; bu enzimler, reseptör proteini molekülünün sitoplazmik kısmındaki bir peptid segmentini fosforile ederek ve reseptöre β–arrestin'in bağlamasına neden olarak reseptör fonksiyonunu azaltırlar. (iii) **Sekestrasyon:** Agonist tarafından aktive edilen komşu reseptör molekülleri birbiri ile birleşerek kümelenirler; bu durum reseptörlerin sinyal transdükleme etkinliğini azaltır. (iv) **Reseptörlerin G proteini ile kenetlenmesinin bozulması veya GTP'nin G proteini ile etkileşmesinin bozulması:** Bu olay sonucu desensitizasyon gelişmesi morfin ve benzeri ilaçların nöronlardaki etkisine aracılık eden opioid reseptörlerde gösterilmiştir. (v) **İkinci ulak düzeyindeki adaptif değişmeler:** Bu olaya bağlı desensitizasyon, agonist etkisinin sAMP aracılığı oluştuğu reseptör türlerinde gözlemlenmiştir. Agonist'in sAMP düzeyini artırması, onu yıkan sAMP'ye–bağımlı fosfodiesterazda indüklenmeye (adaptif değişmeye) yol açar; bunun sonucu agonistin etkisi azalır. bu durum da heterolog desensitizasyona yol açar.

14. Sosyal çevre ve ruhsal durum: Bazı psikotrop ilaçların, kişi tek başına iken veya bir arkadaş grubu içinde iken alındıklarında duygudurum üzerinde meydana getirdikleri etkiler nitelik ve nicelik bakımından farklılık gösterebilir. Çevrenin durumuna bağlı olan bu farklılık alkol, esrar vb. keyif verici maddeleri alanlarda gözlenmiştir.

Deney hayvanlarında belirli bazı ilaçların hep aynı ortamda verilmesi, ilaç uygulamadan önce bu ortama getirilen hayvanda beklentisel olarak, ilaç etkisine zıt yönde adaptif reaksiyona neden olarak ilacın biyolojik etkisini azaltabilir ve böylece tolerans oluşmasına yol açabilir. İlaç uygulanması yeni bir ortamda yapılırsa etkinin azalmamış olduğu görülür (bkz. 65. Konu).

15. Diğer ilaçların vücutta bulunması: Bu konu, farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşmeler bölümünde ayrıntılı olarak belirtilmiştir (bkz. 11. Konu).

16. Plasebo ve ilacın plasebo etkisi: İlaçlar, sadece farmakolojik etkileri nedeniyle değil, fakat ilaç niyetiyle ve şifa beklentisiyle alınan bir madde olmalarından dolayı da hastaların bazı semptomlarını hafifletebilirler veya onların hasta tarafından yorumunu olumlu yönde değiştirebilirler. Ayrıca ilaç tamamiyle etkisiz olsa bile, onun uygulandığı günler veya haftalar boyunca hastalığın ve ona yol açan patolojik proçesin şiddeti, doğal seyri nedeniyle azalma veya hafifleme gösterebilir; bu durum yanlış olarak, ilacın yaptığı bir düzelme şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenlerle plasebo* denilen ve karşılaştırılacak ilacınki ile aynı görünüşte olan bir farmasötik şekle sokulan, fakat gerçekte ilaç değil inert bir madde içeren preparatlar bir dereceye kadar ve genellikle geçici bir süre için terapötik etkililik gösterebilirler. Örneğin ağrılı veya anksiyeteli hastalara plasebo verilmesi, hastaların önemli bir bölümünde bu belirtileri düzeltebilir. Bazı incelemelerde plasebonun ağrı kesici etkisinin, tıpkı morfinin aynı etkisi gibi, bir morfin antagonisti olan nalokson tarafından antagonize edildiği bulunmuştur. Bir süre plasebo uygulanan peptik ülserli hastaların %40 kadarında, hastalık belirtilerinde düzelme gözlenmiştir; bu olay, esas olarak ülserin bu süre içinde doğal seyri gereği hafiflemesi veya nedbeleşmesine bağlıdır.

Bu gözlemler modern farmakolojik teknikler ile daha sonra etkisiz olduğu hükmüne varılan bazı eski ilaçların ve bitkisel ürünlerin niçin yıllarca, hatta yüzyıllarca insanlar tarafından ilaç olarak kullanıldıklarını açıklar. Sözkonusu gözlemlere dayanarak ilaçların plasebo etkisinin, onların farmakolojik etkinliğini bazı durumlarda artırabileceği söylenebilir. Plasebolarla yapılan diğer incelemeler, plasebo tablet veya kapsülünün rengindeki farkın bile etki derecesini değiştirdiğini göstermiştir; örneğin tabletin yeşil olmasının anksiyetede, sarı olmasının depresif belirtilerde ve mavi olmasının sedatif etki istenilen durumlarda, kırmızı olmasının ise ağrılı durumlarda plasebo etkinliğini artırdığı bulunmuştur.

Hastanın duygudurumunun, davranışının, heyecan derecesinin algılama ve yorumlamasının rol oynadığı ağrı, anksiyete, ekzojen depresyon ve iştahsızlık gibi olaylar veya otonom sinir sistemi ile ilgili bazı bozukluklar plaseboya iyi yanıt verdiği halde, ateş, organik bozukluklar, tümoral veya iltihabi lezyonlar, midriyazis ve benzeri somatik belirtiler (işaretler) veya durumlar genellikle plaseboya yanıt vermez. Ancak bu durumlardan bazılarının doğal seyirleri sırasında zaten meydana gelmesi beklenen azalmalar veya ortadan kalkmalar, daha önce değinildiği gibi, kullanılan plaseboya yanlış olarak yorulmuş (atfedilmiş) olabilir.

* Latince "memnun edeceğim" demektir.

Plasebo uygulandığında, görünüşe göre objektif bir değişme olmadığı halde yakınmalarının düzeldiğini, somatik ve/veya ruhsal durumunda değişiklik olduğunu ifade eden kişilere **plaseboya tepki–verici** (placebo reactor) adı verilir. Bazı kimseler **olumsuz tepki–vericidir.** (negative reactor); bunlar plasebo aldıklarında yan tesir oluştuğunu ifade ederler. Plaseboya tepki–verici kişiler genellikle telkine elverişli olanlardır. Yapılan psikolojik testlerde bunların, genellikle ekstrovert, kendine–güveni az, başkalarına tabi olmayı tercih eden, çevresi ile kolayca ilişki kuran, kendine söylenenlere veya okuduklarına kolay inanan ve nörotik kişiler olduğu görülmüştür. Bu gibi kimselerde pek çok ilaç plasebo etkisi nedeniyle farmakolojik etkinliğinden beklenene göre daha fazla etki yapabilir. Plaseboya tepki verme, aynı kişide, zamana göre ve içinde bulunulan koşullara göre değişme gösterebilir; sabit bir durum değildir.

Plasebo olayının kimyasal bir maddeye etki kazandırması veya onun mevcut etkinliğini artırabilmesi dışında aşağıdaki durumlarda da (örneğin kontrollu ilaç denemelerinde değerlendirme yanlılığını ortadan kaldırmak için) karşılaştırma tabanı ("comparator") olarak da pratik önemi vardır (bkz. Kayaalp 2008, 6. Konu).

Hekimin hastaya davranışı, ilacın yararı hakkındaki inandırıcılığı ve kararlılığı, hastaya verdiği güven ve samimiliği, verdiği ilacın plasebo etkinliğini artırabilir. Bunun tersi yani hekimin kararsızlığı, soğukluğu ve ilgisizliği, bazı durumlarda, verdiği ilacın hastadaki etkinliğini azaltabilir. Bazı hekimler, özellikle psikiyatrik hastalarda, kişilikleri, uygun tutum ve davranışları nedeniyle "plasebo etkinliği" gösterebilirler.

Plasebo olarak kullanılabilecek tabletler veya diğer farmasötik şekiller eczanelerde özel olarak bulunmaz; ilacın üreticisine özel olarak yaptırılır. Ancak ilaç denemeleri dışında, hekimlik pratiği ile ilgili durumlarda, vitamin içeriği düşük vitamin müstahzarları, "tonik" şuruplar veya fizyolojik salin ampulu gibi ucuz preparatlar gerektiğinde "plasebo" yerine kullanılabilirler.

UYUNÇ

Uyunç, yukarıdaki faktörler gibi vücutta etki yapan, biyolojik bir faktör değildir; fakat bulunmadığı takdirde, tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olan önemli bir faktör olduğu için buraya alınmıştır. Farmakoloji yönünden **uyunç (compliance),** hastanın, reçetede yazılan ilaçlar hakkında hekim tarafından kendisine yapılan tavsiyelere uyma isteği ve uyma derecesidir. Hasta bazen total uyunçsuzluk gösterir ve hekimin verdiği reçeteyi yaptırmadığı için ilaçlarını hiç kullanmaz. Çeşitli ülkelerde yapılan epidemiyolojik incelemeler, kültür düzeyi yüksek olanlar da dahil, hastaların %50'yi bulan bir kısmının uyunçsuzluk gösterdiğini ortaya koymuştur. **Uyuncun tam olmayışının çok çeşitli nedenleri vardır. Bunlardan başlıcaları,** hastanın ruhsal durumu, zihinsel yetenekleri, kültür düzeyi, sağlığı ve hastalığı üzerinde gösterdiği titizlik, çevresinde hastalığı ile ilgilenen bir yakınının bulunup bulunmaması, kullandığı ilaç çeşidi sayısı, ilacın alınış sıklığı ve zamanı, ilacı uygulamanın kolaylığı veya zahmetli oluşu, ilacın yan tesirleri, hekime olan güveni, ilacın nasıl alınacağı hakkında kendisine yapılan açıklamanın yeterlilik derecesi, hastalığın sıkıntıya (ağrı gibi) neden olup olmadığı, yaşamını tehdit edip etmediği ve hastanın yaşı gibi faktörlerdir. Entellektüel düzeyi düşük toplumlarda hastaların, hekimlerin yazdıkları reçetelere ve önerilerine uymamaları sık olarak gözlemlenebilir. Bu toplumlarda ilaçtan korkma, yan etkiden korkma ve ilaç kullanmama isteği yaygındır. Eş, dost, arkadaş tavsiyeleri gibi nedenlerden ilaç değiştirme veya kesme şeklinde uyunçsuzluklar da önemli boyutlardadır. Hastanın aldığı ilaçların sayısının fazla olması, uyunçsuzluğu artıran ilaçla ilgili faktörlerin başında gelir.

Hipertansiyonun başlangıç döneminde olduğu gibi **belirgin bir semptom vermeyen hastalıklarda veya profilaksi amacıyla sağlam kimseler tarafından ilaç kullanılması halinde** uyunçsuzluk görece sık görülür; oysaki şiddetli ağrı, ateş, dispne, bulantı ve kusma gibi sıkıntı yaratan çarpıcı belirtileri olan hastalıkların ilaçla tedavisinde uyunçsuzluk daha ufak çapta ve daha seyrek olur. Hastalıkla ilgili diğer bir durum psikiyatrik hastalıklarda, uyunçsuzluğun diğer hastalık gruplarında olduğundan daha sık olmasıdır. Çocuklarda ve yaşlı hastalarda, onların ilaç alımını gözeten yakınları yoksa uyunçsuzluk önemli boyutlara erişebilir. Ülkelerle ilgili özel bir durum Türkiye ve diğer islam ülkelerinde ramazanda **oruç tutan hastalardaki uyunçsuzluktur;** günde bir kezden daha sık kullanılan ilaçların çoğunun oruç tutanlar tarafından ağızdan alınması olanaksızdır. Bu durumda hastanın oruç veya ilaçtan birini seçmesi gerekir; ilacın sadece iftar ve sahurda alınması ile yeterli bir ilaç tedavisi (günde bir veya iki kez alınan uzun etkili ilaçlar ya da ilacın günde bir veya iki kez alınmasına olanak veren modifiye salımlı farmasötik şekildeki ilaçlar hariç) genellikle yapılamaz ve ilaç boşuna kullanılmış olur. Gözden kaçan diğer bir durum, içinde özel kaşığı bulunmayan şurup ve benzeri sıvı şeklindeki müstahzarların, evlerde her birinin değişik hacimli türleri bulunan yemek, tatlı veya çay kaşığı ile alınmasına bağlı uyunçsuzluktur. Ancak bu tür müstahzarların hemen hemen hepsine artık plastik kaşık (genellikle 5 ml'lik ölçek), imalcileri tarafından konulmaktadır. Bebeklerde ve küçük çocuklarda olduğu gibi 5 ml'den az ilaç verileceği zaman, ilaç hacminin 5 ml'lik plastik oral şırıngalar (injektörler) ile ölçülmesi gerekir.

İyi bir hekim, hastasına gerekli olan ilaçları verirken hastanın öngörülen tedavi rejimine ne derece uyacağını da kestirebilmeli ve uyuncu mümkün olduğu kadar artırmak için her türlü olanağı kullanmalıdır. İlaçla tedavinin başarısını değerlendirirken ve özellikle insanlar üzerinde yapılan ilaç denemelerinde tedavi başarısız bulunmuşsa, bunun uyunç eksikliğine bağlı olup olmadığı araştırılmalıdır; hastanın uyunç gösterip göstermediğini belirlemek için gerekirse, idrarında, diğer atıklarında ve kanında ilaç aranabilir.

11. Konu
İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞMELER

Giriş • Farmasötik Etkileşmeler • I. Farmakodinamik Etkileşmeler • A. Antagonizma • 1. Kimyasal Antagonizma • 2. Fizyolojik Antagonizma (Bağımsız Antagonizma) • 3. Farmakolojik Antagonizma • Kompetitif Antagonizma • Parsiyel agonist niteliğindeki kompetitif antagonistler • Kompetitif-olmayan Antagonizma • Kompetitif Antagonizmanın Kinetiği • B. Sinerjizma • 1. Sumasyon (Aditif-Etkileşme) • 2. Potansiyalizasyon • İlaçlar Arasmdaki Etkileşme Türünün Saptanması ile İlgili İzobol Kavramı • II. Farmakokinetik Etkileşmeler • Etkileşmelerin klinik önemini artıran faktörler • A. Absorpsiyon Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler • B. Dağılım Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler • C. Metabolizma (Biyotransformasyon) Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler • D. İtrah Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler •

Bir ilaç başka bir ilacın etkisini nitel ya da nicel olarak değiştiriyorsa bu iki ilaç etkileşiyor denir. Etkileşmenin olabilmesi için ilke olarak iki ilacın vücutta (özellikle de etkileşme yerinde) aynı anda bulunmaları gerekerekir. Ama ilaç vücutta örneğin tersinmez enzim inhibisyonu gibi kalıcı bir etki bırakıyorsa, etkileşme ilaç vücuttan atıldıktan sonra da olabilir (monoamin oksidaz inhibitörleri ya da organofosfat insektisitler ile olan etkileşmelerde olduğu gibi).

Etkileşme bazen bir ilacın terapötik etkisini diğer bir ilaçla arttırmak ya da yan etkisini azaltmak için **istenerek** oluşturulur. Bazı durumlarda ise etkileşme, ilaçların bilgisizce kullanılması ya da hastanın kullandığı başka ilaçların dikkate alınmaması sonucu **istenmeden** olabilir. Bunlar genellikle hasta için zararlı, kimi zaman da ciddi tehlikeler yaratabilen etkileşmelerdir. Bazen de yeni ilaçlara bağlı **öngörülemeyen etkileşmeler** ortaya çıkabilir çünkü yeni ilaçlarla ilgili bazı etkileşmelerin ilaç piyasaya çıkmadan önce yapılan klinik denemelerde farkına varılma olasılığı genellikle düşüktür. Dolayısıyla ilaçların, **özellikle de yeni ilaçların uygulanması sırasında ortaya çıkan yan etkilerin, yalnız ilacın "etkisine" değil, hastanın kullandığı başka ilaçlarla** (bu ilaç bazen tezgah-üstü ilaç, hatta halk ilacı olabilir) **ya da bir besinle etkileşmesine bağlı olabiliceği** unutulmamalıdır.

Etkileşmeler mekanizmalarına göre üç ana grupta toplanırlar:

a) Farmakodinamik etkileşmeler: Bir ilaç diğerinin etkisini: (i) etki mekanizması düzeyinde etkileşerek; (ii) farklı bir mekanizmayla da olsa ters ya da aynı yönde bir etki oluşturarak ya da (iii) seyrek de olsa onunla kimyasal olarak etkileşerek (ağır metal iyonlarını yüksek afiniteyle bağlayıp proteinlerle etkileşmesini engelleyen dimerkaprolün ağır metal zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılması gibi) değiştiriyorsa, bu iki ilacın farmakodinamik düzeyde etkileştiği söylenir. Üçüncü şıkta verdiğimiz etkileşme türü duruma göre aşağıda açıklanan farmakokinetik ya da farmasötik etkileşme gruplarına da girebilir çünkü farmakodinamik etkileşmelerde ilke olarak ilaçlar birbirlerinin vücut sıvılarındaki derişimlerini ya da dağılımlarını etkilemezler. Dokuzuncu bölümde ayrıntılarıyla anlatılan kompetitif antagonistlerin agonistlerle reseptör düzeyindeki etkileşimleri farmakodinamik etkileşmeye iyi bir örnektir.

b) Farmakokinetik etkileşmeler: Bir ilaç diğerinin farmakokinetiğini, yani absorpsiyon, dağılım, metabolizma (biyotransformasyon) ve ekskresyonunu (itrahını) değiştiriyorsa buna farmakokinetik etkileşme denir (ADME tipi etkileşmeler). Farmakokinetik etkileşmeler genellikle ilacın etki yerinden uzakta olur. Vücut sıvılarındaki (bu arada etki yerindeki) ilaç derişiminin değişmesine paralel olarak da ilaç etkisi hem nicel hem de nitel olarak değişebilir. Etkileşmenin farmakokinetik olduğunu söyleyebilmek için bir ilacın diğerinin farmakokinetik parametrelerinden birini ya da birkaçını değiştirdiğini deneysel olarak gözlemek gerekir. Enzim indüksiyonu ya da inhibisyonu yaparak başka ilaçların metabolizmasını değiştiren barbituratlar ya da simetidin (H_2-reseptör antagonisti), plazma proteinlerine bağlanmada yarışan kumarin türevi antikoagülanlar, ya da böbrekteki anyon değiştiricileri ya da taşıyıcıları inhibe ederek ilaçların atılımını etkileyen probenesit gibi ilaçların yarattığı etkileşimler bu guruba örnektir.

c) Farmasötik etkileşmeler: Bazen etkileşme ilaçlar vücuda girmeden önce başlayabilir. Vücut dışında oluşan etkileşmelere farmasötik etkileşmeler (geçimsizlik, inkompatibilite) denir. İlaçların ticari preparatları hazırlanırken bu tür etkileşimler (örneğin kombine ilaç preparatlarında) hep dikkate alınır. Ama ilaçların özellikle çözelti biçiminde uygulanması sırasında (örneğin çeşitli ilaç çözeltilerinin karıştırılarak intravenöz uygulandığı durumlarda) bu tür etkileşimlere sık karşılaşılır. Bu etkileşimlerin bilincinde olup kontrol etmek hekimin sorumluluğudur. Aminoglikozit antibiyotikler ile asilüreidopenisilinler arasındaki, ampisilin ile i.v. sıvıdaki glukoz ya da laktat arasındaki, tetrasiklinler ile kanamisin ya da kloramfenikol arasındaki ex-vivo etkileşimler bu gruba örnektir. İlaçların, uygulama araçlarındaki cam ya da çeşitli plastikler gibi malzemelerle etkileşmesi de bu grupta sayılır (örneğin insülinin serum setlerindeki plastik boruların yüzeyine bağlanarak bir miktar kayba uğraması gibi).

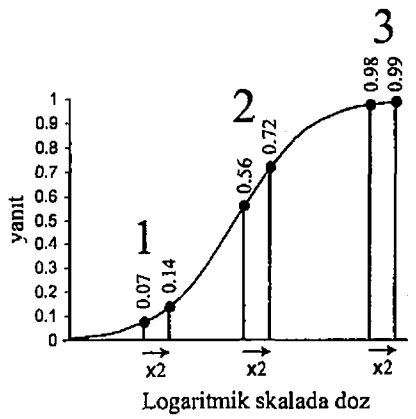
Hangi düzeyde olursa olsun ilaç etkileşmelerine ilaçların özelinde bakıldığında o kadar çeşitli ve değişkendir ki bunları burada sistematik olarak sunmak mümkün değildir. Bu kitapta bunların bir kısmına her gurup ilaçla ilgili özel bölümlerde ayrı ayrı değinilmiştir. Öte yandan bu etkileşimleri belirli veri tabanlarında toplama çalışmaları tüm dünyada sürmektedir. Dolayısıyla kitabın bu bölümü bu etkileşimleri örneklemektense bu etkileşmeleri saptamanın ve sınıflandırmanın ana ilkelerini anlatmaya adanmıştır.

I. Farmakodinamik Etkileşmeler
Ongun Onaran

Bu gruba giren etkileşmelerde bir ilacın diğerinin etkisini azaltmasına ya da arttırmasına göre antagonizma ya da sinerjizma diye adlandırılan iki durum ayırt edilir. İki ilaç birbirinden farklı nitelikte yanıtlar oluşturuyorsa antagonizma ya da sinerjizmayı saptamak kolaydır. Örneğin, ilaçlardan biri vazodilatör diğeri antiagregan ise, iki ilaç birlikte uygulandığında birinci ilacm vazodilatör etkisinin ya da ikincisinin anti agregan etkisinin değişip değişmediği kolayca ölçülebilir. Ama iki ilaç aynı niyelikte yanıt oluşturuyorsa, örneğin ikisi de vazodilatör ya da biri vazokonstirktör öteki vazodilatör ise durum biraz daha karışıktır. Çünkü bu durumda ilaçlar birlikte uygulandıklarında mutlaka birbirlerinin etkisini değiştireceklerdir. Ama gözlenen yanıtın, iki ilacın toplam etkisinden farklı olup olma-

dığını saptamak kolay değildir. Örneğin iki vazodilatör ilaç birlikte uygulandığında, tek başlarına uygulandıkları duruma göre biraz daha fazla vazodilatasyon gözlenebilir. Burada soru şudur: gözlenen bu fazladan etki iki ilacın etkisinin toplamı kadar mıdır, yoksa beklenenden az ya da çok mudur? Çok ise iki ilaç arasında sinerjik, az ise antagonistik etkileşme var denecektir. İki ilacın birlikte gösterdikleri etki, ayrı ayrı oluşturdukları etkinin toplamı kadar ise de buna aditif etki denir. Bu şekilde tanımlanan **aditif etki** aslında bir tür sinerjizmadır çünkü iki ilaç öyle ya da böyle birbirinin etkisini arttırmaktadır. Dolayısıyla iki ilaç aynı nitelikte biyolojik yanıt oluşturduğunda sinerjizma iki biçimde olabilir 1) gözlenen etki iki ilacın etkilerinin toplamı kadar ya da 2) toplamından fazladır. İki durumu ayırt etmek için birincisine aditif, ikincisine potansiyatif etkileşme denmiştir. İkinci olguya **potansiyasyon (supra-aditif etkileşme)** de denir. Potansiyasyon (buna Fransızcadan gelen bir terimle potansiyalizasyon da denilebilir) genellikle bir ilacın diğerinin metabolizmasını ya da itrahını azaltmasıyla (ya da dağılımını biyofaza yönlendirmesiyle) oluşur. Dolayısıyla potansiyasyon çoğunlukla **farmakokinetik etkileşmelere** bağlıdır: Kolinesteraz enzimini inhibe eden antikolinesterazların asetilkolin-benzeri kolin esterlerinin etkisini potansiye etmesi ya da kokainin, katekolaminlerin sinir ucuna alınmasını engelleyerek etkilerini potansiye etmesi buna örnektir.

Buradaki kritik soru şudur: Aynı nitelikte yanıt oluşturan iki ilaç birlikte uygulandığında oluşturmaları beklenen toplam etki ne kadardır? Çünkü iki ilaç arasındaki etkileşmenin antagonistik, aditif ya da potansiyatif olarak saptanabilmesi bu sorunun yanıtına bağlıdır; ilaçların birlikte oluşturduğu etki beklenen toplamdan az, çok ya da ona eşit ise iki ilaç arasındaki etkileşme sırasıyla antagonistik, potansiyatif ya da aditif olarak değerlendirilecektir. İlk bakışta bu soruyu yanıtlamak kolay gibi görünür; iki ilacın ayrı ayrı oluşturdukları etkilerin büyüklüğü biliniyorsa toplam etki de bu etkilerin cebirsel toplamı kadardır diye düşünülebilir ama öyle değildir. İlaçların derişim-yanıt ilişkilerinin doğrusal olmamasından kaynaklanan bu durumu açıklamak için şöyle bir örnek verilebilir: Aditif etkinin en anlaşılabilir örneği aynı ilacın kendi etkisinin aditif olmasıdır. Yani ilacın dozu ya da derişimi arttırıldığında, ilacın etkisi kendisi üzerine toplanıyormuş gibi düşünülebilir. Başka bir deyişle bir ilaç dozu aym anda, örneğin iki kez uygulandığında (yani ilaç dozu iki katına çıkarıldığında), tek dozun oluşturduğu etki kendi üzerine iki kez toplanacaktır. Bu, doz-yanıt ilişkisine bir başka gözle bakmak olarak da düşünülebilir. Doz yanıt ilişkisi Şekil 11.1'de gösterildiği gibi olan bir ilacı ele alalım. Bu gafikte 1, 2, 3 olarak numaralandırılmış üç durum gösterilmiştir. Her üç durumda da ilaç iki dozda uygulanmıştır ve ilk doz ile ikincisi arasında iki kat fark vardır. Birinci durumda ilaç dozu iki katına çıkarıldığında yanıt da iki katına çıkmıştır (0.07 birim yanıt 0.14 birime çıkmıştır), yani bu durumda tek dozun oluşturduğu yanıtlar toplanarak iki dozun oluşturduğu yanıt bulunabilmiştir. Öte yandan ikinci durumda doz iki katına çıkarıldığında oluşan yanıtın ilk dozla oluşanın iki katından az olduğu görülmektedir. Üçüncü durumda ise (daha da yüksek bir doz düzeyinde) ilaç dozu iki katına çıkarıldığında yanıtta neredeyse artış olmamaktadır. Oysa her üç durumda da ilacın yanıtı kendi üzerine aditif olarak eklenmektedir. Ama dozun, doz-yanıt ilişkisinin neresinde seçildiğine bağlı olarak yanıtlar farklı kurallarla toplanmaktadır. Yanıtların toplanma işleminin basit bir cebirsel toplama işlemi olmamasından kasıt budur. Bu sorunun üstesinden gelmek için geliştirilen izobol tekniği aşağıda açıklanacaktır.



Şekil 11.1. Açıklamalar için metne bakınız.

Farmakodinamik düzeyde, mekanizması bakımından **üç tür antagonizma** ayırt edilir.

1. KİMYASAL ANTAGONİZMA

Bir ilacın başka bir ilaç tarafından kimyasal olarak bağlanması sonucu etkisiz hale getirilmesidir. Metal iyonları ile şelatörlerin etkileşmesi, heparin ile protamin sülfatın etkileşmesi, antidot ya da tedavi amacıyla geliştirilmiş ve kullanılan antikorların hedefleriyle etkileşmesi bu tür antagonizmaya örnektir.

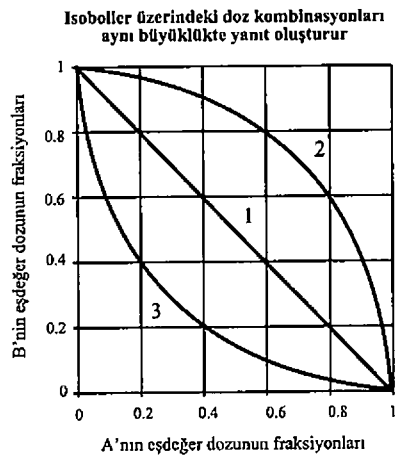
2. FİZYOLOJİK ANTAGONİZMA (BAĞIMSIZ ANTAGONİZMA)

Bir ilacın etkisinin, ayrı bir reseptör ya da mekanizma aracılığı ile ters yönde etki yapan başka bir ilaç tarafından azaltılması ya da ortadan kaldırılmasıdır. Örneğin farklı mekanizmalarla vazodilatasyon ve vazokontriksiyon yapan ilaçların (nitratlar ile noradrenalin gibi) birbirlerinin tekilerini azaltması bu tür bir antagonizmadır. Yine barbitüratlar ile narkotik analjeziklerin solunum merkezinde yaptığı hafif depresyonun, bu merkezi stimüle eden doksapram ya da kafein gibi analeptikler tarafından antagonize edilmesi fizyolojik antagonizma sayılır. Bazı ilaçlar vücuttaki endojen aktif maddelerin (nöromediyatörler, otakoidler ve hormonlar gibi) sentezini ya da salıverilmesini arttırarak **dolaylı etki** gösterirler. Bu endojen maddelerin sentez, depolanma ya da salıverilmesini bozan ilaçların, dolaylı etki gösteren ilaçların etkilerini engellemesi de fizyolojik antagonizma sayılır. Örneğin aspirin benzeri nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, propranolol'un antihipertansif etkisini azaltırlar; aynı ilaçlar tiazidlerin ve furosemidin diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini de azaltırlar. Bu etkiler propranolol ile furosemidin damarlarda ve böbreklerde vazodilatör prostaglandin sentezini artırmalarına bağlıdır ve aspirin ve benzeri ilaçlar dokularda prostaglandin sentezini inhibe ederler.

3. FARMAKOLOJİK ANTAGONİZMA

Aynı reseptöre bağlanabilen iki ilaç ya da bir endojen agonist ile bir ilaç arasındaki antagonizma şeklidir. Bu tür antagonizma kompetitif ya da non-kompetitif olabilir. Bu konuya 9. Bölümde ayrıntılarıyla değinilmiştir.

Antagonistlerle ilgili bu sınıflandırma genel değildir. Bu sınıflardan hiç birine sokulamayacak çok daha karmaşık antagonizma biçimlerine rastlanabilir. Bu nedenle kita-



Şekil 11.2. Açıklamalar için metne bakınız.

bın bu bölümünde antagonizma en genel biçimiyle ele alınmış ve ayrıntılar özel konulara bırakılmıştır.

İlaçlar arasındaki etkileşimlerin saptanmasında izobol tekniği

Yukarıda açıklandığı gibi ilaçlar arasındaki etkileşme farmakokinetik ya da farmakodinamik nedenlerden kaynaklanan çok çeşitli mekanizmayla ortaya çıkabilir. Bunların ayrıntılarına kitabın özel konularında değinilmiştir. Bununla birlikte bu etkileşmelerin varlığı ile niteliğinin saptanması, çoğunlukla mekanizmasının anlaşılmasından önce gelir. Çünkü mekanizmaların ayrıntılarının anlaşılması zaman alabilir, oysa uygulama ile ilgili pratik sorunlar bu etkileşmelerin valırlığı ile niteliğinin bir an önce bilinmesini gerektirebilir. Dolayısıyla bu bölümde etkileşmeleri mekanizmasından bağımsız olarak saptamak, sınıflandırmak ve ölçmek için kullanılan izobol tekniği ile bu tekniğin altyapısını oluturan kavramlar üzerinde durulacaktır. Yukarıda belirtildiği gibi etkileşmesi araştırılan ilaçlar farklı nitelikte yanıtlar oluşturuyor, ya da ilaçlardan biri diğerinin oluşturduğu yanıtı hiç oluşturmuyorsa bu durumda etkileşmeyi saptamak ya da ölçmek özel bir teknik gerektirmez. Çünükü bu durumda iki ilacm yanıtı birbiri üzerine zaten toplanamaz (bir antihipertansif ilacm kan basıncını düşürücü etkisinin, peptik ülser tedavisinde kullanılan bir H_2-reseptör blokörü tarafından arttırılması gibi). Sorun, etkileşmesi incelenecek ilaçların aynı nitelikte yanıt oluşturduğu durumlarda ortaya çıkar. Dolayısıyla burada açıklanan izobol tekniğine aynı nitelikte yanıt oluşturan ilaçların etkileşmesini saptamak için başvurulur.

Bu teknik ve altında yatan mantık şöyle açıklanabilir: Etkileşmeleri saptanmak istenen ilaçlar A ile B olsun. Bu ilaçların belirli bir büyüklükte yanıt oluşturan (bu yanıta Y diyelim) konsantrasyonlarına ya da dozlarına da "a" ile "b" diyelim. A ile B ilaçlarının aynı büyüklükte "Y" yanıtıtını oluşturan bu konsantrasyonlarına ya da dozlarına (yani "a" ile "b" ye) **eşdeğer konsantrasyonlar ya da dozlar** denir. Şimdi ilaçlardan birinin (örneğin A ilacının) eşdeğer dozunun çeşitli fraksiyonlarıyla (örneğin 3/4'ü, yarısı ve 1/4'üyle) oluşan yanıtları (bu yanıtlar doğal olarak Y den küçük olacaktır), B ilacını vererek Y yanıtına tamamlamaya çalışalım ve yanıtı bu düzeye ulaştıran B dozlarını kaydedelim. Bu şekilde kaydedilen ve yanıtı Y'ye ulaştıran "a" ile "b" dozlarının fraksiyonları birbirlerine karşı grafiklendiğinde elde edilen eğrilere **izobol** denir (Şekil 11.2).

Elde edilen izobol doğrusal (yani düz çizgi şeklinde) ise etkileşme aditiftir: Dörtte üç "a" ile oluşturduğumuz yanıtı Y'ye tamamlamak için (1/4)b, ya da (1/2)a ile oluşan yanıtı Y'ye tamamlamak için (1/2)b gerekiyorsa bunun anlamı şudur: B ilacı yerine A ilacı kullansaydık aynı şey olurdu [(1/n)a'nın oluşturduğu yanıtı Y'ye tamamlamak (1-1/n)a'nın gerektiği açıktır], çünkü a'nın Y'yi oluşturduğunu baştan biliyoruz. Bu durumda olduğu gibi eşdeğer dozların birbirini tamamlayan fraksiyonlarını kullanmak beklediğimiz etkiyi oluşturuyorsa iki ilacm etkisinin aditif olduğu açıktır. Bu izobolün doğrusal olacağı şöyle gösterilebilir: sıfır ile 1 arasında değerler alabilen fraksiyonları "p" ile gösterirsek bu durumda p.a (1-p).b, yani birbirine karşılık gelen koordinatlar p ile (1-p) olur, dolayısıyla bu ilişki eğimi -1 olan ve eksenleri de 1'de kesen bir doğruyu tanımlar (Şekil 11.2'deki 1 numaralı izobol).

Öte yandan, örneğin %40 a'nın oluşturduğu yanıtı Y'ye tamamlamak için %60 b den daha fazla B gerekiyorsa bunun anlamı da şudur: B ile A nın bir arada bulunması halinde beklenenden daha az yanıt oluşuyordur, çünkü bu durumda Y'ye ulaşabilmek için aditivite varsayımıyla hesaplanandan fazla B ye gereksinim vardır. Bu durumda çizilen izobol konveks olacaktır ve antagonizma anlamına gelecektir (Şekil 11.2'deki 2 numaralı izobol). Tersi durumda ise, örneğin %40 a ile oluşan yanıtı Y'ye tamamlamak için %60 b den daha az B gerekiyorsa, A ile B bir arada bulunduğunda beklenenden daha fazla yanıt oluşturuyorlardır. Bu durumda çizilen izobol konkavdır ve iki ilaç arasında potansiyatif etkileşme veya başka bir deyişle potansiyasyon ("potentiation") vardır (Şekil 11.2'de 3 numaralı izobol).

Bu yöntem bize, neyin neyi etkilediğini söylememekle birlikte, etkileşmenin var olup olmadığını ve hangi yönde gerçekleştiğini mekanizmasından bağımsız olarak göstermektedir.

II. Farmakokinetik Etkileşmeler

Gül Dülger

Farmakokinetik ilaç etkileşmeleri absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itrah düzeyinde meydana gelen etkileşmelerdir ve bu tür etkileşmeler, bu sözcüklerin baş harflerinden oluşan bir adla, ADME tipi etkileşmeler olarak da anılırlar. Bu etkileşmeler sonucunda bir ilaç diğer bir ilacın plazma ve diğer vücut sıvılarındaki düzeylerini, yani vücuttaki kinetiğini değiştirir ve sonuçta ilaçların etkinliği ve/veya toksisitesi değişebilir.

Bazı faktörler etkileşmenin klinik önemini artırır. Bu faktörlerden bazıları ilacın özellikleri, bazıları ise hasta ile ilgilidir.

İlaçla ilgili özellikler: Tedavi indeksi dar ilaçlar için bu tür etkileşme istenmez, çünkü etkileşme sonucunda ilacın plazma düzeylerinin, dolayısı ile dokudaki konsantrasyonlarının artması akut zehirlenmelere neden olabilir. Digoksin, lityum ve varfarin (ve diğer oral antikoagülanlar), tedavi indeksi dar ilaçların başlıca örnekleridir ve diğer ilaçlarla etkileşmeleri sonucunda kolayca toksisite gösterebilirler. Genel olarak doz-yanıt eğrisi dik olan tüm ilaçların etki yerindeki konsantrasyonlarındaki ufak artışlar etkide ciddi artışlara veya konsantrasyondaki azalma etkide ciddi düşüse yol açabilir. Bir de teofillin, fenitoin gibi hepatik metabolizması kolayca doyurulabilen (tedavi dozlarında non-lineer kinetik gösteren) ilaçlar enzim inhibisyonu tarzındaki etkileşmelere fazla duyarlıdır.

Etkilenen ilacın farmakokinetik özellikleri de farmakokinetik etkileşmenin karakterini belirler. Şöyle ki: lidokain ve fentanil CYP3A tarafından metabolize edilen ilaçlar olmakla birlikte, i.v. verilmelerinin ardından klirensleri bir CYP3A inhibitörü olan itrakonazol tarafından etkilenmez; çünkü i.v. klirensleri, karaciğer kan akımı ile kısıtlıdır ve ekstraksiyon oranları çok yüksek olduğu için metabolik inhibisyona pek duyarlı değildir. Diğer taraftan, her ikisi de benzodiazepin türevi ve CYP3A substratı olan alprazolam ve triazolamın farmakokinetikleri, itrakonazol benzeri bir enzim inhibitörü olan ketokonazol tarafından farklı şekilde etkilenir. İlaçla ilgili diğer bir özellik de şudur: ilacın tedavi edici dozu, doz-yanıt eğrisinin orta kısımlarına uyuyorsa etkileşme sonucunda ilacın etki yerindeki konsantrasyonunun azalması etkinliğin daha fazla azalmasına veya kaybolmasına yol açar; sonuçta tedavi altındaki hastalık alevlenebilir.

Hasta ile ilgili özellikler: Ağır böbrek veya karaciğer hastalığında olduğu gibi, eliminasyon organlarındaki belirgin yetmezlik etkileşme olasılığını artıracağı gibi, etkileşmenin ciddi sonuçlar vermesine de yol açabilir. Genelde yaşlı hastalarda ortaya çıkan dejeneratif bozukluklar, kompanse edici homeostatik mekanizmaların zayıflaması ve fazla sayıda ilaç kullanılması da bu yaş grubunda etkileşme görülme olasılığını artırır. Sol ventrikül yetmezliği, ağır anemi, pnömoni, hepatik prekoma gibi ağır hastalık hallerinde de kişinin etkileşme sonuçlarına duyarlığı artmıştır ve istenmeyen sonlanımlar görülebilir. Addison hastalığı, immünosüpresyon gerektiren haller ve gebeliği önleyici ilaç kullanımı gibi durumlarda vücuttaki ilaç düzeylerinin stabil kalması gerekir ve ilaç düzeylerini değiştirecek etkileşmeler, tedavisi veya baskılanması öngörülen durumun tekrar ortaya çıkmasına neden olabilir (tehlikeli immün reaksiyon oluşması veya Addison hastalığı belirtilerinin şiddetlenmesi ya da istenmeyen gebelik gibi). Bilinmeden ilaç kullanımı, ya da farklı doktorların birbirinden habersiz reçete yazması da istenmiyen ilaç etkileşmelerine yol açabilir.

A. ABSORPSİYON DÜZEYİNDEKİ FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞMELER

Bir ilaç diğer bir ilacın uygulama yerinden absorpsiyon (emilim) hızını ve/veya derecesini, kısaca biyoyararlanımını çeşitli mekanizmalarla artırabilir ya da azaltabilir ve bunun sonucu etkinliğini değiştirebilir. Bazı hallerde ise bir ilaç diğer ilacın absorpsiyonunda sadece yavaşlama meydana getirebilir, fakat absorpsiyon oranını değiştirmez. Bu tür etkileşmeler özellikle ilaçların oral yoldan uygulanmaları sırasında görülmekle beraber, diğer yollardan uygulama sırasında da benzer etkileşmeler gözlenebilir; örneğin, lokal anestezik çözeltiler içine adrenalin veya diğer sempatomimetikler katılarak vazokonstriksiyon oluşturulmak suretiyle ilacın o bölgede absorpsiyonunu yavaşlatmak ve lokal etkinliğini artırmak ve kana toksik miktarda geçmesini önlemek mümkündür.

Oral en sık başvurulan ilaç uygulama yolu olduğu için bu şekilde verilen ilaçlar arasında absorpsiyon düzeyinde etkileşme daha sık görülür. Daha çok mide-barsak kanalı hastalıklarının, özellikle de peptik ülserin tedavisinde kullanılan ilaçlar bu tür etkileşmelere neden olmaktadır.

Absorpsiyon düzeyinde etkileşmeler çeşitli şekillerde meydana gelebilir:

TABLO 11.1
Mide–barsak kanalından absorpsiyon düzeyindeki ilaç etkileşmesi mekanizmaları ve ilaç örnekleri

Etkileşme Mekanizması	Etkileyen İlaç	Absorpsiyondaki değişme	Etkilenen ilaç
Mide boşalma hızını yavaşlatma	Propantelin (antikolinerjik) Antihistaminikler Trisiklik antidepresanlar	Absorpsiyon hızı azalması	Sülfonamidler, fenilbutazon, parasetamol, vb.
	Opioidler, b–agonistler	Absorpsiyon hızı artması	Klorotiazid, riboflavin
Mide boşalma hızını artırma	Prokinetik ilaçlar: metoklopramid ve domperidon	Absorpsiyon hızı artması	Parasetamol Siklosporin
Barsak motilitesini hızlandırma	Magnezyumlu antiasidler, proton pompası inhibitörleri, H_2-reseptör antagonistleri	Azalma	Çeşitli ilaçlar
Mide suyu pH sinde artma	Proton pompası inhibitörleri H_2 reseptör antagonistleri	Absorpsiyon hızı ve derecesinde azalma	Atervidin, ketakonazol, itrakonazol, B_{12} vitamini, demir preparatları
	Antasidler, sukralfat	Absorpsiyonda artma	Enterik kaplı preparatlar, prazikuantel, digoksin, disopiramid
Şelasyon yapma	Antiasidler, demir sülfat, sukralfat	Absorpsiyonda azalma	Fluorokinolonlar, tetrasiklinler, izoniazid, kinidin, fenotiazinler, digoksin, H_2-reseptör antagonistleri
Bağlama	Kolestiramin, kaolin, pektin	Absorpsiyonda azalma	Pravastatin, varfarin, piroksikam, linkomisin
Barsak çeperinde enzim inhibisyonu	Flukonazol, eritromisin, kalsiyum kanal blokörleri	Absorpsiyon artması	Midazolam, siklosporin, terfenadin
Gİ kanala toksik etki (malabsorpsiyon sendromu)	PAS, neomisin, kolşisin	Absorpsiyon azalması	Penisilin, rifamisin, izoniazid

a) Mide boşalma hızını ve barsak geçiş (transit) süresini etkileyen bir ilaç diğer bir ilacın absorpsiyon hızını değiştirebilir: İlaçların esas emilim yeri ince barsaklar olduğu için, mide boşalma hızını değiştiren ilaçlar, kendileri ile eş zamanlı kullanılan diğer ilaçların mideden boşalma hızını, dolayısıyla barsağa geçme ve oradan emilme hızını değiştirebilirler. İlaçlar farmakolojik etkileri nedeni ile doğrudan, veya mide pH'sini değiştirerek dolaylı biçimde bu etkiyi oluşturabilirler. Özellikle antikolinerjik etkinliği olan çeşitli ilaçlar (antikolinerjikler, trisiklik antidepresanlar, antihistaminikler gibi) ve opioid analjezikler mide boşalmasını geciktirerek kendileri ile eş zamanlı verilen diğer ilaçların emilimini geciktirirler. Aksine, metoklopramid ve domperidon gibi prokinetik ilaçlar ise, mide boşalmasını hızlandırdıkları için diğer ilaçların emilimini hızlandırırlar. Antiasidler ile mide asid salgısını azaltan H_2-reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri gibi ilaçların da mide pH'sini artırmaları nedeniyle, açken alındıklarında mide boşalmasını hızlandırdıkları bildirilmiştir.

b) Mide pH'sini değiştiren bir ilaç, katı farmasötik şekildeki diğer ilacın farmasötik şeklinin parçalanmasını, ilacın çözünme ve sonuçta absorpsiyon hızını değiştirebilir: Peptik ülser tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlar mide pH'sini yükselttikleri (asiditeyi azalttıkları) için aside dayanıksız ilaçlardan biyoyararlanımını artırırken, asid ya da baz yapısındaki ilaçların iyonizasyon derecesini değiştirecekleri için çözünme ve emilim hızlarını değiştirebilirler; zayıf baz yapısındaki ilaçların çözünmesi ve dolayısıyla emilimi azalırken zayıf asid yapısındaki ilaçlardan yararlanım artabilir. Örneğin, ketakonazol zayıf baz yapısında bir ilaç olup, H_2-reseptör antagonistleri gibi ortam pH'sini yükselten ilaçlar bu grup antifungallerin emilimini azaltırlar. Benzer şekilde, B_{12} vitamininin besinden disosiye olup intrinsik faktöre bağlanması ve emilmesi ortamın asiditesi ile ilişkilidir ve pH'nin yükselmesi halinde emilim azalır. Aynı durum demir ve diğer iki değerlikli katyonlar için de geçerlidir. Diazepam, aspirin ya da furosemid gibi asid ilaçlar içinse tersi geçerlidir. Bu tür etkileşmenin çeşitli örnekleri Tablo 11.1'de verilmiştir. Diğer yandan, mide pH'sinin yükselmesi çözünürlükleri ortam pH'sine bağlı olan enterik kaplı tabletlerin dağılmasını hızlandıracağı için bu şekilde uygulanan müstahzarlardan yararlanım da değişebilir, emilme hızı artabilir. Hatta enterik kaplı tabletlerin ince barsaklar yerine midede dağılıp çözünmesi söz konusu olabilir. Omeprazol gibi proton pompası inhibitörlerinin asid salgısını baskılayıcı etkileri geri-dönüşsüz ve dolayısıyla mide suyunun pH'sini yükseltici etkileri uzun süreli olduğu için bunları kullanan hastalarda bu tür etkileşme görülme olasılığı H_2-reseptör blokörlerini ve antiasidleri kullananlara göre daha fazladır ve daha geniş bir zaman dilimi için geçerlidir. Örneğin, antiasidler ve H_2-reseptör antagonistleri pH'yi sırasıyla bir ve birkaç saat artırdıkları halde, proton pompası inhibitörlerinin bu etkisi gün boyu devam edebilir.

c) Mide ya da barsak lumeninde bir ilaç diğer ilacı bağlayabilir veya onunla kompleks oluşturarak emilimini yavaşlatabilir veya tamamen engelleyebilir: Çözelti halindeyken elektriksel yüklü iyonlara ayrışan bileşikler diğer ilaçlarla çözünmeyen kompleksler oluşturabilirler. Bu, özellikle aluminyum ve magnezyum içeren antiasid ilaçlarla gözlenen bir durumdur ve Tablo 11.1'de görüldüğü gibi, antiasidler çeşitli ilaçların absorpsiyonunu bozabilirler. Demir, kalsiyum ya da çinko içeren ürünler için de aynı durum geçerlidir. İnce barsakların absorplayıcı epitel yüzeyinin ilaçla (örneğin sukralfatla) örtülmesi de diğer ilaçların emiliminin bozulmasına neden olabilir. Bu etkileşmelerin ne kadar önemli olacağı, etkilenen ilacın tedavi indeksi ve etkileşmenin derecesi tarafından belirlenir. Katyon şeklindeki bileşikler lumende iyonize halde bulunan ilaçlarla zor emilen kompleksler oluşturabilirler. Bu nedenle siprofloksasin, pefloksasin gibi fluorokinolon grubu veya tetrasiklin grubu ya da izoniazid gibi antibakteriyel ilaçların, demir tuzlarının ve kinidin, digoksin gibi kalp ilaçlarının katyon içeren ilaçlarla birlikte verilmemeleri gerekir. Peptik ülser tedavisinde sık kullanılan H^2-reseptör blokörlerinin de emilimi antiasidlerle veya sukralfatla aynı zamanda verilmeleri halinde %25-30 oranında azalmaktadır ki, bu da tedavinin beklenen sonucu vermemesine yol açabilir. Genel kural olarak antiasidler gibi midede disosiye olan ilaçların ve minerallerin, ya da sukralfat gibi mide yüzeyini örten ilaçların, diğer ilaçlardan 2 saat önce veya sonra verilmeleri tavsiye edilmektedir.

d) Mide-barsak epitelinde absorpsiyonla ilgili mekanizmaları veya epitelin yapısını bozan bir ilaç diğer ilaçların emilimini etkileyebilir: Aktif transport veya kolaylaştırılmış difüzyon gibi mekanizmalarla ince barsaktan emilen birden fazla ilaç bir arada verildiğinde, bunlar arasında taşıyıcı için yarışma olabilir ve ilaçlardan biri diğerinin emilimini azaltabilir. Örneğin, fenitoin folik asidin, yüksek doz E vitamininin ve K vitamininin, proteinden zengin besinler ise amino asidleri taşıyan taşıyıcılar aracılığı ile emilen metildopanın barsaklardan emilimini azaltırlar.

Neomisin gibi bazı aminoglikozidler ise geri-dönüşlü (tersinir) bir mekanizma ile barsak epitel dokusunu bozar ve malabsorpsiyon sendromuna neden olarak penisilinin, ayrıca glukoz, tiamin, B_{12} vitamini, demir gibi besin ögelerinin emilimini bozar. Kolşisin villusları zedeleyerek benzer bir etki oluşturur.

e) Barsak çeperinde P-glikoprotein ve CYP3A düzeyinde etkileşmeler: Son yıllarda intestinal ilaç metabolizmasının ve ilaçların barsak epitel hücrelerinden (enterositlerden) aktif olarak lumene atılmasından sorumlu dışaatım (efluks) sistemlerinin, oral yoldan verilen ilaçlardan biyoyararlanımı etkileyen önemli faktörler olduğu anlaşılmıştır. Mide-barsak kanalı enterositlerinin villuslu uçları, başta P-glikoproteinler (Pgp) olmak üzere ATP bağlayıcı kaset (ATP binding casette ([ABC]) superfamilyasından çeşitli taşıyıcı proteinler (transportörler) ve ayrıca CYP3A enzimleri açısından çok zengindir. Enerjiye bağımlı bir ilaç dışa-atım pompası olan P-glikoproteinler (bkz. 3. Konu) intraselüler ilaç konsantrasyonlarının azaltılmasından sorumludur. İnsanda faz I reaksiyonlarından sorumlu en önemli enzimler olan CYP3A isoformları ise (bkz. C.Biyotransformasyon Düzeyinde Etkileşmeler ve 5. Konu) barsak epitelindeki ilaç metabolize edici enzimler içinde en önemli grubu oluşturur. Barsak epitelindeki ve karaciğerdeki CYP3A enzimlerinin substratları ve bunları indükliyen ya da inhibe eden bileşikler genelde aynı olmakla birlikte, barsak enzimlerinin bazı indükleyici (rifampisin gibi) ya da inhibe edici (azol grubu antifungaller gibi) ilaçlara duyarlığının daha fazla olduğu ve bu nedenle oral yoldan alınan ilaçlar için bu enzimler düzeyindeki etkileşmenin esas olarak barsakta absorpsiyon düzeyinde meydana geldiği bildirilmektedir. Pgp'lerin ve CYP3A grubu enzimlerin ince barsak enterositlerinde birlikte ve fazla miktarda bulunmaları, ayrıca substratlarının hemen hemen aynı olması, bunların oral yoldan verilen

TABLO 11.2
Kan dolaşımında plazma proteinine bağlanma düzeyindeki ilaç etkileşimleri

Etkilenen (serbest fraksiyonu artan) ilaç	Etkileyen ilaç
Varfarin	Fenilbutazon, oksifenbutazon, klofibrat, salisilat, triklorasetik asid (triklofos metaboliti)
Tolbutamid	Salisilat, fenilbutazon, oksifenbutazon
Klorpropamid	Fenilbutazon
Metotreksat	Salisilat, sulfonamidler
Fenitoin	Salisilat, fenilbutazon
Tiopental	Sulfafurazol
Bilirubin	Salisilat, sulfonamidler

ilaçların emilimini sınırlamak için birlikte çalışan faktörler olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan, bu proteinler hemen hemen aynı maddeler tarafından indüklenir veya inhibe edilirler ve bu maddeler sözü edilen ikili mekanizmanın substratı olan diğer bazı ilaçların emilimini, sırasıyla azaltabilir veya artırabilirler. Son yıllarda insanda ve hayvan çalışmalarında bu tür etkileşmelerin çeşitli örnekleri gösterilmiştir. İlginç olarak da, Tablo 11.3 'de de görüldüğü gibi bu enzimlerden birini etkileyen bir ilaç genelde diğerini de etkilediği için, diğer ilaçların emilimini her iki mekanizma ile de değiştirmektedir. Greypfrut suyu (son çalışmalara göre kısmen portakal ve diğer meyva suları da) da gene bu enzimleri etkilemek suretiyle ilaçlarla etkileşmeye girmektedir. Greypfrut suyunun bazı ilaçların biyoyararlanımını belirgin biçimde artırdığı gözlemlenmiştir. Tedavi indeksi dar ilaçlar için bu etkileşme istenmeyen sonuçlar yaratabilir. İlaçların diğer içeceklerle alınmaları halinde de olumlu ya da olumsuz etkileşmeler görülebileceğinden hastalara oral yoldan aldıkları ilaçlarını daima içme suyu ile yutmaları tavsiye edilmelidir.

Son yıllarda bitkisel kaynaklı bazı ürünlein "alternatif tıp" uygulamalarında ilaç yerine kullanımı çok yaygınlaşmıştır. İlginç olarak toplumda "bunlar ilaç değil, dolayısıyla zararsız" gibi yanlış bir düşünce vardır. Ayrıca, hastalar bu tür preparatları kullandıklarını doktorlarına bildirmemektedirler. Oysa bunlar da bilinen ve bilinmeyen çeşitli etkin maddeler içermektedirler ve aşırı miktarda kullanılmaları halinde zararlı, hatta toksik olabilecekleri gibi, hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçlarla da etkileşme olasılıkları vardır. Bunun çarpıcı bir örneği, antidepresan ilaç olarak yaygın biçimde kullanılmakta olan St John's wort (SJW) olarak bilinen *Hypericum perforatum* ekstreleri (bkz. 63. Konu) ile görülen etkileşmelerdir. SJW'nin kronik kullanımının, beraberinde kullanılan indinavir, siklosporin ve digoksin gibi çeşitli ilaçların biyoyararlanımını azalttığı bidirilmiştir. Bu etki, SJW'nin düşük dozlarda düzenli kullanılmasının ince barsaklarda P-glikoprotein ekspresyonunu anlamlı düzeyde indüklemesi ile açıklanmaktadır. SJW aynı zamanda CYP3A4 indüksiyonuna da neden olur.

Özellikle doku transplantasyonundan sonra immünosüpresif ilaç (örneğin siklosporin, takrolimus gibi) kullanan hastalarda Pgp ve/veya CYP3A4 enzimlerinin SJW veya başka ilaçlarla indüksiyonu sonucu, ilaç biyoyararlanımının ileri derecede azalması ile tedavinin yetersiz kaldığını ve hastada doku reddi görüldüğünü bildiren çok sayıda yayın bulunmaktadır; bu hastalar bu tür ilaç etkileşmeleri bakımından izlenmelidirler.

f) Bazı ilaçlar ise (antibakteriyeller gibi) barsak florasını bozacaklarından enterohepatik dolanıma giren ilaçların reabsorpsiyonlarını bozarak o ilaçlarla dolaylı biçimde etkileşebilirler: Tetrasiklinler ve ampisilin gibi bazı geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçların uzun süreli kullanımına bağlı olarak barsak florası bozulur. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda safra içinde barsağa atılan estrojenler ve projestinler gibi steroidlerin konjüge şekilleri, floranın azalması sonucu hidrolize uğrayamazlar, sonuçta serbestleşemeyen bu steroidler tekrar absorbe edilemeyecekleri için etkinlikleri azalır. Az sayıda ilaç için geçerli olan bir etkileşme şeklidir.

B. DAĞILIM DÜZEYİNDEKİ FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞMELER

İlaçlar arasında dağılım düzeyinde etkileşme denince ilk akla gelen plazma proteinlerine ileri derecede bağlanan iki ilacın bağlanma noktaları için birbiri ile yarışması ile ortaya çıkması olası etkileşmelerdir. Bu tür etkileşme daha çok plazma proteinlerine fazla bağlanan asid ilaçlar arasında görülür, şöyle ki, proteine afinitesi fazla olan ilaç, afinitesi daha düşük olan diğer ilacı bağlanma yerinden kovarak proteine kendisi bağlanır; böylece proteinden ayrılan ilacın serbest fraksiyonunun artmasına neden olur. İlacın sadece serbest fraksiyonu dolaşım dışına çıkarak diğer vücut sıvılarında dağıldığı ve bu arada etki yerine ulaştığı için, sonuçta ikinci ilacın dağılım hacmi artar ve bunun sonucunda etkisinde de artma beklenebilir. Ancak total vücut sıvısı hacmi, plazma sıvısı hacmine göre çok büyük olduğu için, proteinden ayrılan ilacın plazmada bulunan serbest fraksiyonunda önemli bir artma meydana gelse bile, serbest ilaç total vücut sıvı hacminde dağılarak seyreldiği için önemini yitirecek ve etkide beklendiği kadar fazla bir artma olmayacaktır. Örneğin, serbest fraksiyon %1 den %3'e çıktığı zaman aslında 3 katı bir artma beklense de, bu artış vücut sıvılarına daha düşük oranda yansıyacak ve etkide çok belirgin bir değişme meydana gelmeyecektir. Ayrıca, serbest fraksiyondaki artma, ilacın eliminasyonunda da hızlanma meydana getireceği için serbest fraksiyondaki artışın sonuçları çok kısa süreli olacaktır ve etkileşmenin ardından dengeye ulaşıldıktan sonra plazmadaki total (bağlı + serbest) ilaç konsantrasyonu etkileşmeden öncesine göre daha düşük bulunacaktır.

Bu tür etkileşme sık görülebilmekle birlikte, sadece plazma proteinlerine çok yüksek oranda bağlanan ve sanal dağılım hacmı küçük ve tedavi indeksi dar olan bazı ilaçlar (örneğin oral antikoagülanlar ve oral antidiyabetikler) için klinik sonuçları bakımından önemlidir. Varfarin (%99.6 bağlanır), bishidroksikumarin (%97.0 bağlanır) gibi oral antikoagülanları kullanan bir hastaya salisilat, sulfonamid, fenilbutazon gibi asid bir ilaç verilmesi antikoagülanın serbest fraksiyonunda kısa süreli de olsa artış meydana getirerek ilacın etkisini potansiyalize eder ve kanamalara yol açabilir. Benzer şekilde, oral antidiyabetik-

lerin serbest fraksiyonundaki artış hipoglisemik reaksiyona neden olabilir (Tablo 11.2). Bu tür etkileşme bir de yenidoğan için önemlidir. Bilirubin de albümin üzerinde anyon bağlayıcı noktalara bağlanır. Yaşamın ilk günleri doğal olarak meydana gelen sarılığı devam etmekte olan bir yenidoğana sulfonamidler gibi asid ilaçların verilmesi (veya doğumdan önce annenin aldığı böyle bir ilacın bebeğe geçmesi) bilirubinin serbest fraksiyonunu artırır ve yenidoğanda kan-beyin engeli gelişmemiş olduğundan kernikterusa yol açabilir.

Son yıllarda dikkat çeken diğer bir dağılım düzeyinde etkileşme, ilaçların santral sinir sistemi, testis, göz, plasenta gibi organlardan uzaklaştırılmasında görev alan ve organın kapiler endotelinde bulunan Pgp ve benzeri dışa-atım (efluks) proteinleri (transportörleri) düzeyindeki etkileşmelerdir. İlaçların SSS ve yukarıda sayılan diğer organlara geçişinin kısıtlanmasında dışa-atım proteinlerinin önemli rol aldığı bilinmektedir. Normal koşullarda ilaçlar bu organlara, örneğin SSS'e girseler bile dışa-atım proteinleri tarafından dışarı atılırlar ve dokuda bulunmaz ya da çok düşük düzeyde bulunurlar. Bugün bazı hastalıkların tedavisinde uygun inhibitörler kullanılarak dışa-atım proteinlerinin fonksiyonlarının modüle edilmesi ile tedavi amaçlı kullanılan ilaçların beyin, testis gibi dokularda istenen konsantrasyonlara ulaşması sağlanabilmektedir. Zidovudin, didanosin, valproik asit, etoposid gibi ilaçların beyinde dışa-atımının probenesid tarafından engellenebildiği gösterilmiştir. Bunun en iyi örneklerinden biri immünosüpresif etkisi olmayan bir siklosporin analogu olan valspodar olup Pgp'nin spesifik inhibitörüdür. Vinblastin, vinkristin, siklosporin gibi çeşitli ilaçların beyine geçişini artırır. Ritonavir gibi proteaz inhibitörleri ve nukleozid-olmayan ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) hem Pgp hem de CYP450 enzimlerinin substratı olduklarından bu düzeyde çeşitli ilaçlarla etkileşmeleri söz konusudur. Pgp inhibitörü ilaçların bu etkilerinden HIV tedavisinde, antiretroviral ilacın testis, beyin gibi HIV replikasyonu için uygun dokularda yeterli düzeylere ulaşmasını sağlamak amacı ile de yararlanılmaktadır. Örneğin ritonavir-lopinavir kombinasyonunda olduğu gibi.

C. METABOLİZMA (BİYOTRANSFORMASYON) DÜZEYİNDEKİ FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞMELER

Farmakokinetik ilaç etkileşmeleri arasında en sık görülenler biyotransformasyon düzeyinde meydana gelen etkileşmelerdir ve bu tür etkileşme genelde bir ilacın biyotransformasyonundan sorumlu bir enzimin diğer bir ilaç tarafından indüksiyonu veya inhibisyonu sonucunda, ilk ilacm biyotransformasyon hızının değiştirilmesi ile ortaya çıkar (bkz. 5. Konu) ve etkilenen ilacın vücut sıvıları ve etki yerindeki konsantrasyonu değişeceği için etki şiddeti ve/veya süresi de değişir. Ancak, bu enzimler karaciğerden başka barsak çeperi ve böbrekler gibi diğer dokularda da bulundukları için indüksiyon veya inhibisyon sonucu gözlemlenen olay, enzimin bulunduğu yere göre farklılık gösterir. Yukarıda değinildiği gibi, böyle bir etkileşme oral yoldan verilen ilaçlar için biyoyararlanımda değişme olarak ortaya çıkabileceği gibi, hepatik klirenste ya da reaktif metabolitlerin oluşma hızlarında değişme şeklinde de görülebilir. Etkilenen enzimler genellikle sitokrom P450 (CYP) grubu enzimlerdir. Belli bir metabolik süreçte belirgin ilaç etkileşmelerinin meydana gelip gelmeyeceğini kestirebilmek için, belli bir enzimin ilacın toplam metabolizmasına katkı payının bilinmesi gerekir. Bu düzeydeki etkileşmenin terapötik önemi, etkileşen ilaçların K_m (enzimatik olayla ilgili Michaelis-Menten sabitesi) ve K_i (inhibisyon sabitesi) değerleri, farmakolojik etki yerindeki ana ilaç ve/veya metabolitinin konsantrasyonlarındaki göreli değişme derecesi ve ilaçların terapötik indeksleri tarafından belirlenir.

Enzim inhibisyonu: Her bir CYP izoformu geniş bir substrat grubu üzerinde katalitik etkinlik gösterir (bkz. 5. Konu Tablo 5.3); dolayısıyla aynı enzimin substratı olan çeşitli ilaçlar enzimin katalitik bölgesi için birbirleri ile yarışabilirler ve bir ilaç diğerinin metabolizmasını inhibe edebilir. Bu nedenle aynı CYP tarafından metabolize edilen iki veya daha fazla sayıda ilaç bir arada verildiğinde, metabolizma düzeyinde etkileşme görülmesi olasılığı her zaman vardır. Ancak, bazı ilaçlar, kendi biyotransformasyonundan sorumlu olan enzimin dışında başka bir CYP izoformunu da inhibe ederek (ya da indükliyerek) diğer ilaçların biyotransformasyonunu etkileyebilir, yani böyle bir etkileşme için ilacın inhibe ettiği veya indüklediği izoform tarafından metabolize edilmesi şart değildir. Örneğin, kinidin CYP2D6'nın güçlü bir inhibitörü olduğu halde, kendisi CYP3A4 tarafından metabolize edilir. CYP inhibisyonuna bağlı ilaç etkileşmelerinin çeşitli örnekleri bildirilmiştir (bkz. 5. Konu Tablo 5.5). CYP inhibitörlerinin çoğu imidazoller (simetidin, ketakonazol ve azol grubu taşıyan diğer antifungaller), piridin türevleri (metirapon, indinavir ve benzeri antiviral ilaçlar) ve kinolinler (kinin, kinidin) gibi azot içeren bileşiklerdir.

Bir ilacın biyotransformasyonu diğer bir ilaç tarafından engellenirse, ilk ilacın klirensi azalarak plazma düzeylerinde istenmeyen artışlar meydana gelebilir ve buna bağlı olarak ilacın etkisi şiddetlenebilir; ayrıca toksik etkiler görülebilir. Etkileşmenin belirgin olması için, yukarıda değinildiği gibi, o enzimin aracılık ettiği reaksiyonun o ilacın başta gelen eliminasyon yolaklarından birini oluşturması gerekir.

İnsanda ilaç metabolizmasında rol oynayan en önemli enzimlerden birisi olan CYP3A4, birkaç metabolik süreç aracılığı ile çok çeşitli ilaçları okside eder ve karaciğerden başka, enterositlerde yani ince barsak epitel hücrelerinde de yüksek oranda bulunur. Bu nedenle enzimin inhibisyonu, yukarda da belirtildiği gibi, sadece diğer ilacın eliminasyonunu yavaşlatarak değil, yüksek oranda "ilk-geçiş etkisine uğrayan" ilaçların (bkz. 3. Konu) biyoyararlanımını artırarak da diğer ilacın farmakokinetiğini etkiler. Dolayısıyla bu enzimin inhibe edilmesi çok sayıda ilaç etkileşmelerine neden olur (bkz. 5. Konu). Örneğin, terfenadin kullanan hastalara ketakonazol verilmesi ile fatal ventriküler aritmiler meydana gelmiştir. Terfenadin normalde ileri derecede ilk geçiş etkisine uğrar ve plazmada eser düzeyde bulunur; etkin şekli feksofenadin adlı metabolitidir. Ama ketakonazol gibi CYP3A4 inhibitörü bir ilaçla birlikte alınması halinde plazma terfenadin düzeyleri yüksek olacağından bu ilacın kinidin-benzeri etkisi belirginleşir ve kardiyotoksisitesi artar. Benzer bir etkileşim kullanımdan kaldırılmış prokinetik bir ilaç olan sisaprid ile ketakonazol arasında da gözlenebilir. Aslında sisaprid tek başına da kardiyotoksiktir. CYP3A4 inhibitörleri, statinler ile birlikte kullanıldıkları takdirde statinlerin toksik etkisi olan rabdomyolize neden olabilirler; ayrıca dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörlerinden bazılarının hipotansif etkisini şiddetlendirebilirler ya da midazolam ve diğer bazı hipnosedatiflerin aşırı sedasyon yapmasına yol açabilirler. Bu örnekleri artırmak mümkündür.

Bir ilacın enzim inhibisyonu yapıcı etkisinin, yani bu tür bir etkileşimin, sona ermesi inhibisyon yapan ilacın eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ile ilgili bir durumdur; yarılanma ömrü 8 saat gibi kısa olan bir ilacın inhibitör etkisi 1-2 günde sona erdiği halde, itrakonazol gibi yavaş elimine edilen ($t_{1/2}$ 36 saat) ilaçların inhibisyon yapıcı etkisi uzun süre devam eder.

İlaçların biyotransformasyon hızının bireyler arasında değişkenlik göstermesi, ilaçla tedavi sırasında hatırlanması gereken önemli bir konudur. Değişkenliğin en önemli nedenlerinden biri genetik farklılıklar olup, buna bağlı olarak belirli bazı CYP izoformlarının karaciğer ve diğer yerlerdeki miktarı, dolayısıyla enzimatik etkinliği bireyler arasında önemli oranda değişkenlik gösterir (bkz. 13. Konu). Genetik polimorfizm nedeni ile bireyler, bazı metabolik yolaklar için hızlı- ve yavaş-metabolize ediciler olarak sınıflandırılabilirler ve yavaş metabolize edenlerde enzim düzeyleri zaten çok düşük olduğu ya da enzim bulunmadığı için bunlar enzim inhibisyonundan fazla etkilenmezler. Hızlı-metabolize edicilerde etkileşmenin sonuçları daha belirgindir. Benzer şekilde farklı etnik grupların da enzim inhibisyonu (ve indüksiyonuna) duyarlıkları farklı olabilir. İnhibisyon yapan ilacın kinetiği doza ve zamana bağlı olarak değiştiği için, etkileşmenin görülme olasılığı, iki ilacın birbirlerine göre veriliş zamanları ile de değişme gösterebilir.

Olası ilaç etkileşmelerinin iyi değerlendirilmesi için, ilaçla meydana gelen inhibisyonun mekanizmasının, ilacın metabolik yazgısının ve ayrıca herbir yolakta rol alan enzimlerin metabolizma içindeki payının iyi tanımlanması gerekir. Daha önce değinildiği gibi, tedavi indeksi ne kadar darsa etkileşmenin klinik sonucu da o derecede ciddi olacaktır.

Enzim inhibisyonu sadece CYP enzimleri düzeyinde değil, diğer enzimler için de söz konusu olabilir (bkz. 5. Konu).

Antikoagülan, antidepresan veya kardiyovasküler sistemi etkileyen bir ilaç alan hasta, bu ilaçların tedavi indeksi genellikle dar olduğu için enzim inhibisyonu ile daha fazla risk altına girer. İlaç etkileşmesi ortaya çıktığı takdirde, genelde doz ayarlaması ile tedavi düzenini düzeltmek mümkün olmakla beraber adı geçen ilaçlarla bazen yaşamı tehdit eden durumlar görülebilir. Öte yandan bu tür etkileşmeden tedavi sırasında yararlanmak da olasıdır. Örneğin siklosporin oldukca pahalı bir immünosüpresif ilaçtır, ketakonazol bunun eliminasyonunu yavaşlatıp etki süresini uzattığı için birlikte verilmeleri halinde daha az siklosporinle, dolayısıyla daha düşük maliyetle uzun süreli immünosüpressif etki sağlamak mümkün olmuştur.

Özellikle antifungal tedavi ve peptik ülser tedavisi gibi uzun süreli (bazen aylar süren) ilaç tedavisi gerektiren hallerde kullanılan ilaçlara bağlı enzim inhibiyonu nedeni ile diğer ilaçlarla etkileşme daha fazla önem kazanmaktadır. Örneğin, tedaviye ilk giren H_2-reseptör antagonisti olan simetidin enzim inhibisyonu yapması nedeniyle beta-blokörler, prokainamid, verapamil, varfarin ve teofilin gibi çok çeşitli ilaçların klirenslerini azaltmakta ve bunlara ait istenmeyen etkilerin görülme sıklığını artırmaktadır. Simetidinin klinik kullanımındaki azalmanın veya gözden düşmesinin en önemli nedenlerinden biri de bu özelliğidir. Daha sonra kullanıma giren ranitidin ve famotidin gibi H_2-antagonistlerinin enzim inhibisyonu yapıcı etkileri daha zayıftır

İnfeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçların neden olduğu etkileşmeler de özellikle yoğun bakım ünitelerindeki hastalar açısından önem taşımaktadır. Makrolid antibiyotikler (troleandomisin ve eritromisin başta olmak üzere), fluorokinolonlar (enoksasin, siprofloksasin ve norfloksasin) ve azol antifungaller (flukonazol, ketakonazol ve itrakonazol) biyotransformasyon olaylarını inhibe ettikleri için bu tür etkileşme yaparlar ve beraberlerinde verilen diğer ilaçların vücutta birikerek toksik etki göstermelerine neden olabilirler. Bu tür etkileşmeye maruz kalan ilaçlar arasında benzodiazepinler (midazolam ve triazolam), immünosüpresif ilaçlar (siklosporin ve takrolimus), antiastmatik ilaçlar (teofilin), opioid analjezikler (alfentanil), antikonvülsanlar (fenitoin, karbamazepin), kalsiyum kanal blokörleri (verapamil, nifedipin, felodipin) ve antikoagülanlar (varfarin) sayılabilir.

Enzim indüksiyonu: Bazı ilaçlarla uzun süreli tedavi sonucunda belirli mikrozomal enzimlerin indüklenmesi (enzim sentezinin artması) ile de ilaç etkileşmeleri görülebilir. İnhibisyon hemen görülen bir durum olduğu halde indüksiyon yavaş gerçekleşir ve indüksiyon sonucu ilacın eliminasyonu hızlanıp plazma ilaç düzeyleri azalacağı için, zamanla ilaç etkinliğinde azalma gözlenir; çünkü genellikle metabolitlerin farmakolojik etkinliği ana ilaca göre daha düşüktür. Enzim indüksiyonu yapan ilaçlar sadece indüklenen enzim tarafından metabolize edilen diğer ilaçların değil, kendilerinin de eliminasyonunu hızlandırabilirler (otoindüksiyon) ve böylece o ilaca karşı biyokimyasal tolerans gelişmiş olur (bkz. 10. Konu). Diğer bir özellik de rifampisin gibi bazı ilaçların non-spesifik indükleyici olmalarıdır; yani çok çeşitli CYP enzimlerini indükleyebilir ve bu nedenle de çok sayıda ilaçla etkileşmeye girerek onların terapötik etkinliğini azaltabilirler.

Biyolojik yönden değerlendirildiğinde indüksiyon, detoksifikasyon etkinliğini artırarak hücreleri toksik ksenobiyotiklere karşı koruyan adaptif bir yanıt sayılır. Genelde indüksiyon sırasında indüklenen enzimin geninin transkripsiyonu arttığı halde, bazen farklı bir mekanizma da söz konusu olabilir (bkz. 5. Konu).

İlaçla tedavi sırasında CYP indüksiyonu iki nedenle önemlidir. Herşeyden önce, ilaç metabolizmasının artması farmakolojik etkide azalmaya neden olur. İkincisi, detoksifikasyon ile toksifikasyon arasındaki denge bozulur. Yani, ilacın etkinliğini yitirmesi hızlanacağı gibi reaktif metabolitlerin oluşmasının artmasına bağlı olarak toksisitede artma da gözlenebilir. Buna göre de indüksiyon yararlı ya da zararlı bir yanıt olarak karşımıza çıkar. Çeşitli CYP izozimlerini indükliyen ilaçlar 5. Konuda Tablo 5.5'te gösterilmiştir.

Enzim inhibisyonunda olduğu gibi enzim indüksiyonu da hızlı-metabolize edicilerde yavaş-metabolize edicilere göre daha belirgindir. Örneğin rifampisin uygulanması, CYP2C19 enzimi için yavaş-metabolize edici olanlarda S-mefenitoin metabolizmasını etkilemediği halde hızlı metabolize-edicilerde S-mefenitoin metabolizmasını artırır. Bunun nedeni, S-mefenitoin'in CYP2C19 tarafından metabolize edilmesi ve yavaş-metabolize edicilerde bu enzimin olmamasıdır. Enzim indüksiyonunda bazen bunun tersi bir durum görülür; ilaç kendisinin eliminasyonunu da indükliyor ise hızlı-metabolize edicilerde indükleyici etken hızlı elimine edildiği için indükleyici etkinliği daha düşük olur. Yavaş metabolize edicilerde ise söz konusu durumda indüksiyon olayı görece daha belirgin olabilir.

İndüksiyon olayında hastanın yaşı da önemlidir; genelde yaşlılar enzim indüksiyonuna gençlere göre daha az duyarlıdırlar.

D. İTRAH DÜZEYİNDEKİ FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞMELER

Böbrekler özellikle değişmeden atılan ilaç fraksiyonunun ve ayrıca metabolitlerin itrahında (atılımında) rol oynayan en önemli organlar olmaları nedeni ile, önemli oranda değişmeden böbreklerden atılan bir ilacın itrahını değiştiren olaylar o ilacın kinetiğini, dolayısıyla da etkisini önemli derecede değiştirebilir. Böbreklerden ilaç itrahında rol alan başlıca mekanizmalar glomerüler filtrasyon, tübüler salgılama ve tübüllerden reabsorpsiyondur. İlaçların plazma proteinlerine bağlanmaları, böbrek kan akım hızı, renal klirens düzeyinde etkileşme ve idrar pH'si gibi çeşitli faktörler ilacın itrah hızını, dolayısıyla kinetiğini değiştirir. Bir de barsak epitelinde olduğu gibi, karaciğerde hepatobilier kanalikküller ve böbreklerde proksimal tübüllerin epiteli de P-gpler ve benzeri ATP-bağlayıcı transport proteinlerinden (transportörlerden) zengindir. Bu proteinler organik iyonlar yanında peptid ve nukleozidleri de taşırlar. Bütün bu maddelerin, reabsorpsiyonunu (geri-emilmesini) engelleyip itrahını artırırlar. Bu proteinlerin substratları arasında da taşınma için yarışma olabilir ve ilaçlar arasında ıtrah düzeyinde etkileşmeye yol açar. Bu dışa-atım proteinlerinin fonksiyonlarının indükleyici veya inhibe edici bileşikler tarafında değiştirilmesi de ilaçların eliminasyonlarını önemli derecede etkileyebilir.

Glomerüler filtrasyon pasif difüzyonla meydana geldiği için bu düzeyde direkt farmakokinetik etkileşme görülmez. Ancak böbrek kan akımını, dolayısıyla glomerüler filtrasyon hızını azaltan ilaçlar bu şekilde itrah edilen ilaçların eliminasyonunu dolaylı olarak azaltabilirler. İtrahın azalması plazma ilaç düzeylerinin artmasına neden olacağından etkide de şiddetlenmeye yol açabilir. Öte yandan, dopamin, dobutamin, furosemid gibi kalp debisini ve/veya böbrek kan akımını artıran ilaçlar, sefalosporinler veya aminoglikozidlerin renal klirensini artırarak bu antibiyotik ilaçlarla tedavinin başarısız olmasına yol açabilirler.

Böbrekten itrah düzeyinde meydana gelen ilaç etkileşmelerinde en sık görülen durum, ilaçların tübüler salgılanma sırasında proksimal tübül hücresindeki taşıyıcı sistem (transportör molekül) için aralarında yarışmalarıdır. Burada genellikle kompetitif (yarışmalı) inhibisyon görülür, bazı hallerde ise inhibisyon non-kompetitiftir. Bu etkileşme sonunda ilacın böbrekten atılan miktarı azalır ve sonuçta ilacın plazma düzeyleri artar. İlacı peritübüler aralıktan tübül lumenine taşıyan başlıca iki transport mekanizması vardır (bkz. 6. Konu). Prokainamid, sisplatin, simetidin, trimetoprim, TEA (tetraetil amonyum) katyon transport sistemi aracılığı ile tubulus lumenine salgılanırlar ve bu düzeyde aralarında yarış görülebilir. Taşıyıcıya afinitesi fazla olan ilaç, afinitesi düşük olanın taşınmasını engelleyerek onun plazma düzeyinde artmaya neden olur. Örneğin, simetidinin TEA veya sisplatinin renal klirensini anlamlı derecede azalttığı ve trimetoprimin prokainamid gibi katyonik ilaçların itrahını azaltarak yan etkilerinde artmaya neden olduğu bildirilmiştir. PAH (paraamino-hippurat), penisilin G, probenesid, siprofloksasin, sefalosporinler ve riboflavin anyon transport sistemi ile taşınan bileşiklere örnektir.

Non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, metotreksatla birlikte verilmeleri halinde metotreksatın aktif transport yolu ile itrahını engelliyecekleri için toksik etkilerin görülmesine neden olabilir.

Kinidin, klaritromisin, ritonavir gibi ilaçlar digoksinin tübüler salgılanma suretiyle itrahını inhibe ederek digoksin plazma düzeylerinde artmaya ve toksisiteye yol açabilirler. Aynı taşıyıcı sistem tübüllerden hem salgılanma hem de geri-emilmede rol oynadığı için yarışan bileşiklerin kullanılan konsantrasyonuna göre sonuç değişebilir. Şöyle ki, düşük dozda aspirinin (1-2 g/gün) ürat itrahını azaltarak plazma ürat düzeylerini artırdığı, yüksek dozlarda ise (günde 5g<) üratın geri emilimini azaltıp ıtrahını hızlandırarak plazma düzeylerini düşürdüğü bilinmektedir. Bu tür etkileşmede ilacın dozu yanında, verilme zamanının da etkileşmeyi belirleyici faktör olduğu bilinmektedir. Probenesid-sefalosporin etkileşiminin incelendiği çalışmalarda kısa etki süreli bir ilaç olan probenesidin diğer ilaçla etkileşme gösterebilmesi için ya iki ilacın aynı zamanda verilmelerinin veya probenesidin plazmada kararlı durum konsantrasyonu oluşturacak şekilde, yinelenen dozlar halinde verilmesinin gerektiği gösterilmiştir. Klinikte bu etkileşmeden yararlanılarak, özellikle seksüel temasla bulaşan bazı hastalıkların tedavisi sırasında penisilinlerin ve sefalosporinlerin etkinliklerini artırmak için bazı klinik durumlarda onlarla birlikte probenesid uygulanabilir. Bazı hallerde ise etkileşme sonucu bir ilacın plazma düzeylerinin artması toksik etki görülmesine yol açabilir (örneğin amantadin ile trimetoprim/ sulfametoksazol etkileşmesinde olduğu gibi).

Proksimal tübüllerde P-glikoprotein pompası ile atılan ilaçların eliminasyonu CYP3A enzimi inhibitörlerinden

TABLO 11.3

İdrar pH'sinin değişmesi ile tübüler reabsorpsiyon ve itrah hızı değişebilen ilaç örnekleri

Zayıf asidik (pKa–3.5 – 7.5) ilaçlar	Zayıf bazik (pKa–7.5 – 10.0) ilaçlar
Varfarin ve benzeri antikoagülanlar	Amfetaminler
Salisilat	Efedrin
Fenobarbital	Fenitoin
Fenilbutazon	Klorpromazin
Sulfadiazin, sulfamerazin	Amitriptilin, imipramin
Tolbutamid	Meperidin
Nitrofurantoin	Kinin, kinidin
Nalidiksik asid	Teofilin
Tetrasiklinler (amfoterik)	Nikotin
İDRAR ASİDLEŞTİRİLİRSE BUNLARIN İTRAHI AZALIR, BAZİKLEŞTİRİLİRSE ARTAR.	İDRAR ASİDLEŞTİRİLİRSE BUNLARIN İTRAHI ARTAR, BAZİKLEŞTİRİLİRSE AZALIR.

veya indükleyicilerinden etkilenir. Klaritromisin veya itrakonazol gibi bazı lipofilik ilaçlar böbreklerde P-gp'yi inhibe ederek veya rifampisin gibi ilaçlar indükleyerek diğer ilaçların böbreklerden klirensini, sırası ile azaltabilir veya artırabilirler. Örneğin, digoksin böbreklerden P-gp pompası ile aktif olarak salgılanmaktadır ve bu düzeyde etki yapan bazı ilaçlar digoksin kinetiğini değiştirmektedir. Verapamil, kinidin, amiodaron gibi ilaçlar bu yolla böbrekten digoksin itrahını azaltırlar. İtrakonazol de P-gp inhibisyonu ile digoksin ve kinidinin renal klirensini azaltmaktadır; bu nedenle de azol antifungaller gibi güçlü P-gp inhibitörü kullananlarda digoksin, kinidin gibi ilaçların plazma düzeyleri izlenmelidir.

Plazma ve/veya idrar pH'si değiştirilmek suretiyle ilacın iyonizasyon derecesi değiştirilebilir ve böylece ilacın tubüllerden pasif difüzyonla geri-emilmeye elverişli olan noniyonize fraksiyonunun oranı değiştirilerek itrah edilen miktarı değiştirilebilir. Asid ilaçlarla zehirlenmelerde hastaya bikarbonat verilerek idrar pH'sı yükseltilir ve asid ilacın iyonizasyonu artırılarak ilaç ıtrahı hızlandırılabilir. Bazik yapıdaki ilaçların itrahını hızlandırmak içinse hastaya amonyum klorür veya yüksek dozda askorbik asid verilerek idrarın asitleştirilmesi artık klasikleşmiş bir uygulamadır. Bir ilacın ortamda iyonize olan fraksiyonunun boyutundaki değişme, tamamen ilacın pKa değeri ve ortam pH'si arasındaki mesafe ile ilgilidir, yani ortam pH'si ilacın pKa değerine ne kadar yakınsa idrar pH'sindeki artış veya azalışın iyonizasyonda yapacağı değişme de o derecede fazladır ve dolayısıyla ilaç itrahında aynı oranda fazla değişme (atılma veya geri emilme) meydana gelir.

İlacın tübüllerden aktif transport yolu ile geri-emilmesi de kompetitif veya non-kompetitif biçimde değiştirilerek idrarla ıtrah hızı artırılabilir. Ancak, bu şekilde aktif transportla geri-emilme, ksenobiyotikler için çok ender bir olaydır ve iki ilaç arasında bu düzeyde etkileşme bilinmemektedir. Vücutta oluşup böbrekten atılan endojen bir madde olan ürik asid reabsorpsiyonunun probenesid tarafından engellenmesi veya ürik asidle aspirin arasında bu düzeydeki etkileşme buna örnek olarak verilebilir.

İlacın kan dolaşımında plazma proteinlerine bağlanma oranı değişince, serbest fraksiyonunda meydana gelen değişme, glomerüler filtrasyonla atılan miktarı değiştirir (bkz. 6. Konu). İlaçların dağılım düzeyinde etkileşmeleri kapsamında ele alınan bu konu, itrah düzeyindeki etkileşmeler için de örnek oluşturabilir. Örneğin, aspirin plazma albümininin bağlanma noktası için varfarinle yarışarak varfarinin serbest fraksiyonunu artırabilir ve itrahını bir miktar hızlandırabilir.

Böbrekle itrah düzeyinde bir etkileşme olup olmadığını belirleyebilmek için böbrek kan akımı, ilacın plazmadaki serbest fraksiyonu, taşınma için Michaelis-Menten sabitesi ve renal klirensin total klirensteki payı gibi çeşitli faktörlerin bilinmesi gerekir.

Sonuç olarak, hasta aynı zamanda birden fazla ilaç kullanıyorsa bu ilaçlardan biri veya bir kaçı arasında farmakokinetik etkileşme olasılığı bulunabileceği hatırlanmalı ve buna bağlı olarak da tedavinin yetersiz kalmaması veya istenmeyen durumların ortaya çıkmaması için gerekli özen gösterilmelidir.

12. Konu
İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ VE TOKSİKOLOJİNİN TEMEL KAVRAMLARI*

S. Oğuz Kayaalp ve Ahmet Akıcı

I. Yalın Toksik Tesirler • II. Özel Toksik Etkiler • 1. Mutajenik (Genotoksik) etki • 2. Karsinojenik (Onkojenik) etki (Kimyasal karsinojenezis) • 3. Teratojenik etki • III. İlaç alerjisi • Tip I (anifilaktik) reaksiyonlar • Tip II (sitotoksik) reaksiyonlar • Tip II (toksik immün kompleks çökmesine bağlı) reaksiyonlar • Tip IV (gecikmiş tipteki) reaksiyonlar • IV. Dayanıksızlık veya aşırı-duyarlık reaksiyonları • V. İdiyosenkrazi ve Genetik Farklılığa Bağlı Reaksiyonlar • VI. İlaç Toksisitesinin Pazarlama-sonrası Araştırılması ve Değerlendirilmesi • VII. İlaç Toksisitesinin Deneysel olarak Ölçümü ve Terapötik İndeks •

İlaçların ve insanın maruz kaldığı diğer kimyasal maddelerin (toptan bir adla **ksenobiyotiklerin**)** toksik tesirleri (TT'ler) temel niteliklerine ve oluşma mekanizmalarına göre 5 kategoriye ayrılabilir: **1. Yalın TT'ler, 2. Özel TT'ler, 3. İlaç alerjisi, 4. Dayanıksızlık reaksiyonları ve 5. İdiyosenkrazi ve genetik farklılığa bağlı reaksiyonlar.** İlaçların toksik tesirleri ve diğer istenmiyen etkileri yeni bir ilaç Sağlık Bakanlığınca onaylanıp genel kullanıma sunulduktan sonra toplumda **ters ilaç reaksiyonları** ("advers etki" veya "advers reaksiyon"/adverse effect) şeklinde karşımıza çıkar. İlacın bu aşamada izlenip değerlendirilmesi hakkında kısa bir bilgi vermek için bu Konunun sonuna "İlaç toksisitesinin pazarlama-sonrası araştırılması ve değerlendirilmesi" bölümü konulmuştur.

Toksikoloji kimyasal ve biyolojik maddelerin ve fiziksel etkenlerin canlı organizma üzerindeki zararlı etkilerinin araştırılması, tanımlanması ve değerlendirilmesi ile uğraşır. Bu araştırmaların temelinde kimyasal, biyolojik ve hattâ fiziksel etkenlerin vücuttaki biyolojik sistemlerle etkileşmesi yatar. Bu bakımdan farmakoloji ve toksikoloji arasındaki ayırım görelidir. İki bilim dalı da temel araştırmalarında aynı yaklaşım ve yöntemleri kullanır. Araştırma konusu etkinin niteliği ve araştırma amacı veya hedefi bakımından fark vardır. Farmakolojinin iki temel alanı olan farmakokinetik ve farmakodinaminin toksikolojideki eşdeğerleri **toksikokinetik** veya **toksikodinami**dir.

Toksikolojinin sosyal, çevresel ve adli yönü ağır basar. İnsanın mesleği nedeniyle maruz kaldığı çevresel kimyasal ve fiziksel etkenlerin zararlarının araştırılması, toksikolojinin önemli bir uğraş alanıdır. Çevresel doğal etkenlere, kozmetiklere ve besinlere maruz kalmanın toksikolojik yönü yani **çevresel toksikoloji** diğer bir önemli uğraş alanıdır. Maruz kalınan ortamın ve maddelerin toksik madde içeriğinin kimyasal analizi ile uğraşan **analitik toksikoloji** ve bunun toksik etkenlerin kötülük yapma ve cinayet amacıyla kullanılışına uygulanması ile uğraşan **adli ("forensic") toksikoloji,** toksikolojinin önemli uygulama alanlarıdır. İlaç ve ilaç dışı amaçlarla kullanılacak maddelerin geliştirilmesi sırasında bunların olası zararlı etkileri bakımından taranması ve en güvenli maddelerin seçilmesi ile uğraşan **deneysel toksikoloji** de önemli bir uğraş alanıdır. Uygulama alanı bakımından farklılık gösteren **veteriner toksikoloji,** veteriner hekimliğin önemli bir çalışma alanıdır.

Kitabın bu bölümünde ilaçların ve çevreden insan vücuduna hava, su, besinler ve diğer aracılar içinde giren diğer **ksenobiyotiklerin** toksik etkileri ile ilgili temel olaylar ve kavramlar üzerinde kısaca durulacaktır. İlaçların tavsiye edilen dozlarda kullanılması sonucu ilacı alan ("ilaca maruz kalan") kimsede meydana gelen istenmiyen etkilere farmakolojide genellikle "yan tesir" ("side effect") denilir. Sağlık Bakanlığının resmi terminolojisinde ilaçların istenmiyen etkileri için "advers etki" deyimi kullanılır Halkın veya sıradan vatandaşların ilaçların yan tesirleri hakkında hekimlere sormak için "bu ilaç aksi tesir yapar mı?" ifadesini kullandığı bir ülkede aksi tesir deyimi içindeki "aksi" sözcüğü yerine ters veya zıt gibi yerleşmiş Türkçe sözcükler dururken İngilizcedeki advers (adverse) sözcüğünü kullanmak sorumsuzluk ve düşüncesizlik örneğidir. İlaçların istenmiyen etkileri bağlamında resmi terminolojide, bu arada ilaçların istenmiyen ve beklenmeyen tesirlerinin toplum düzeyinde araştırılması ve izlenmesi ile uğraşan **farmakovijilans etkinliklerinde** kullanılan kavram, tanım ve terminoloji hakkında ilave bilgi için Kayaalp (2008)'e başvurulabilir.

I. Yalın toksik tesirler

Bunlar ilaç tarafından onun terapötik tesirlerine benzer bir şekilde ve çoğu zaman aynı mekanizmalarla oluşturulan yan tesirlerdir. Üç tipi vardır: (i) Vücut fizyolojik fonksiyonlarının aşırı dozla (ya da hastanın aşırı duyarlığı nedeniyle doz artması olmaksızın) aşırı şekilde değiştirilmesine (artırılmasına veya baskılanmasına) ya da daha başka fonksiyonların da bozulmasına bağlı **fonksiyonel veya farmakodinamik TT**'ler (ii) Klinikte organ fonksiyonlarını izlemek için rutin olarak izlenen biyokimyasal ölçümlerin (ALT/alanin transaminaz [SGPT], AST/aspartat transminaz [SGOT], kreatin kinaz vb. gibi) bozulmasına bağlı **biyokimyasal toksik tesirler** ve (iii) Dokularda, hücrelerde ve subselüler yapılarda meydana gelen lezyona (zedelenmeye) bağlı **yapısal TT'ler.**

Yapısal TT'ler çoğu zaman, ilacın kendisine değil, çeşitli yerlerde (karaciğer hücresi, böbrek tubulus epiteli, kemik iliği hücreleri gibi) ilaçtan oluşan **elektrofilik reaktif metabolitlere** (epoksid, N-oksid ve N-hidroksil türevleri

* Burada özet bilgi verilmiştir. Konu hakkında ilave bilgi, bu Kitabın "www.pelikankitabevi.org" adlı ağ sitesine konulacak olan kısmına girerek alınabilir.

** Vücutta üretilmeyen, fakat ilaç besin öğesi, çevresel kirlilik ve diğer şekillerde vücuda dışarıdan giren kimyasal maddelere bu ortak ad verilir. Sözcük Yunanca "yabancı" anlamına gelen "kseno"dan türetilmiştir (İngilizce "Zino" okunur). Bu bağlamda insan vücudunda bulunan ve onun içinde üretilen doğal maddelere endobiyotik denilebilir.

gibi) veya ilacın katıldığı ya da tetiklediği kimyasal reaksiyonlar sırasında açığa çıkan superoksid anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksid gibi **serbest (aktif) oksijen radikallerine** (bkz. 53. Konu) bağlıdır. Sayılan metabolitler ve radikaller hücrede enzimlere, diğer fonksiyonel proteinlere, DNA ve RNA moleküllerine kovalent bağlarla geri-dönüşsüz (irreversibl) bağlanarak **kalıcı bozukluk** yaparlar. Hücrelerde, özellikle karaciğer hücresinde, oksijen radikallerini nötralize eden superoksid dismutaz, katalaz ve peroksidazlar gibi antioksidan etkinlik gösteren **koruyucu enzimlerden** ve hem bu radikalleri ve hem de reaktif metabolitleri yakalayıp nötralize eden **antioksidan maddelerden** (K ve C vitaminleri, sistein ve retinoidler gibi) oluşan **savunma mekanizmaları** vardır. Karaciğer hücresi enzimatik reaksiyonların meydana geldiği ve toksik metabolit ve oksijen radikallerinin yoğun şekilde ortaya çıktığı bir yapıdır; orada, savunma reaksiyonu sonucu oksidlenmiş (glutation disülfid yanı, GS.SG şekline dönüşmüş) olan **glutationun**, NADPH'ye bağımlı GS.SG redüktaz enzimi tarafından sürekli olarak **indirgenmiş glutation'a** (GSH'ye) dönüştürülmesi, diğer adıyla **GSH redoks siklusu** önemli bir savunma mekanizmasıdır. Dışardan sistein donörü N-asetilsistein'in antidot olarak verilmesi bu dönüşümü hızlandırır (GSH, sistein içeren bir tripeptiddir).

Kimyasal etkenlerle hücre zedelenmesi (hasar), genellikle aşağıdaki olaylar sonucu meydana gelir: (i) hücrenin hacim düzenlemesinin bozulması, (ii) hücrenin enerji metabolizmasının (mitokondrilerinin) bozulması, (iii) lizozomların parçalanması, (iv) hücre ve hücre organeli membranlarmdaki lipidlerin doymamış yağ asidlerinin serbest oksijen radikalleri ve dışardan giren kimyasal maddelerin reaktif metabolitleri tarafından peroksidasyonu sonucu lipid peroksi radikallerin (ROO) ve lipid hidroperoksidlerin (ROOH) oluşması, bunların bir zincir reaksiyon şeklinde peroksidasyon kaskadını aktive etmesi, (v) sitoplazma membranı ve endoplazmik retikulumda bulunan Ca^{2+} taşıyan transportör proteinlerin sülfidril (–SH) gruplarının bozulması ve buna bağlı olarak hücrede aşırı Ca^{2+} birikmesi sonucu birçok yıkıcı enzim moleküllerinin (nötral proteazlar, fosfolipazlar ve endonükleazlar gibi) aktive edilmesi ve hücre iskeletinin önemli öğesi olan **aktin** adlı proteinin molekülündeki sülfidril gruplarının bozulmasına bağlı olarak çalışamaz hale gelmesi ve (vi) hücre içinde trigliserid birikmesi. Yapısal TT'lere çoğu zaman biyokimyasal ve fonksiyonel TT'ler eşlik eder. Az sayıda ilaç ve çok sayıda ilaç-dışı ksenobiyotik, hepatotoksik, nefrotoksik ve myelotoksik (kemik iliğine yönelik toksik) etki yapar.

Zararlı etkenlerin hücrenin çeşitli yapı ve organelleri üzerinde yaptıkları zedelenme, çeşitli **onarım mekanizmalarını** aktive eder ve hücre için yaşamsal önemi olan fonksiyonel ögeler (DNA, RNA, fonksiyonel ve yapısal proteinler ve benzeri makromoleküller gibi) üzerindeki bozukluklar hücre biyolojisi derslerinde öğretilen onarım mekanizmaları ile onarılır ve hücrenin toparlanarak yaşamını sürdürmesi sağlanır. Onarım mümkün olmazsa hücre ölümü gerçekleşir. Bu da toksik sataşmanın ve oluşan hücresel lezyonun ağırlığına göre **apoptoz (programlı hücre ölümü)** veya **nekroz** şeklinde olur. Nekroz toksik etkenin hücreye ağır zarar vermesi durumunda **iltihabi reaksiyonla** birlikte gelişir. Nekroz sırasında hücre ve hücre organellerinin membranı parçalanır, enzimatik sindirime uğrar ve hücre proteinleri denatüre olur, işlevini yapamaz duruma gelir. Hücrede büzülme değil, şişme olur. Apoptozun tetiklenmesi, toksik sataşmanın ağır derecede olmaması halinde ortaya çıkar. Bu olay sırasında hücrenin fonksiyonel ögelerinin oldukça düzenli ve eşgüdümlü bir şekilde yıkılması sonucu, hücre büzülür, çekirdek yoğunlaşır ve hücre içinde apoptoz cisimcikleri ("apoptotic bodies") oluşur; fakat hücre çevresinde iltihabi reaksiyon oluşmaz. Apoptoza veya nekroza uğrayarak canlılığını kaybeden hücreden oluşan cansız hücre kalıntısı çevredeki makrofajlar ve fagositoz yapan diğer hücreler içine alınarak orada yok edilir (bkz. 36. Konu).

II. Özel Toksik Etkiler

Bunlar mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etkilerdir.

1. Mutajenik (Genotoksik) etki

Kimyasal madde veya onun metabolitlerinin DNA yapısını ve dolayısıyla belirli genlerin yapısını bozmasına bağlıdır. Bunun sonucu, **mutant genin** eksprese ettiği, anormal proteinlerin, yapısal veya fonksiyonel önemi olan normal proteinlerin (enzimler gibi) yerini alması hücrelerde yapı ve fonksiyonun bozulmasına neden olur. Mutasyon başlıca üç şekilde olur: **a) Nokta mutasyonu** veya diğer adıyla **kırılmasız baz modifikasyonu**: Bir gen lokusuna kısıtlı kalan ve gende çoğu zaman bir nukleotid üzerinde tek nukleotid mutasyonu (SNP, single nucleatide mutation) veya bazen birkaç nukleotid üzerinde, kopmaya neden olmaksızın meydana gelen bir zedelenme genellikle: (i) alkillenme veya kovalent addukt (metabolitin kendisinin) eklenmesi veya (ii) çapraz bağlanma (metabolitin DNA çift-ipliğine (çift-zincirine) köprü gibi bağlanması) şeklinde olur. Bazı bozukluklar (örneğin siklobutan primidin dimerlerinin oluşumu olayı), kimyasal etkenlerle değil ışınlamayla olur. DNA bazlarında meydana gelen primer (birincil) zedelenme, **eksizyonla onarım** (bozulan bazın çıkarılmasından sonra DNA zincirinin tekrar bağlanması) olayı ile giderilir. Ancak bu olay aşağıdaki ikincil **kalıcı bozukluklara** neden olur: (i) baz çifti değişimi, (ii) baz çifti saplama veya çıkarma (kalıp kayması). **b) Büyük parça çıkarılması ve değiş-tokuşu** (kromozom kırılması ve translokasyonu veya klastojenezis): Bu olaylar tek bir DNA çift-ipliği ("strand") içinde meydana gelebileceği gibi daha da sık olarak mitoz sırasında bir kromozomun veya iki homolog kromozomun kromatidleri arasında da meydana gelir. Temel olay, iplik veya kromatid'in kırılması ve meydana gelen DNA segmentinin bir iplikten diğerine veya bir kromatidden diğerine geçmesi ve onunla kombine olması (füzyon)'dur. Bazen kırılma sonucu oluşan segmentler karşılıklı değişmeye uğrar. Bu gruptaki mutasyonlar hücrede genellikle önemli bozukluklara veya hücre ölümüne neden olur. Belirtilen türde mutasyon yapan mutajenlere, **klastojenler** denilir. c) **Kromozomların yavru (kız) hücreler arasında eşitsiz bölüşümü:** Bu olaya **anöploidizasyon** denilir. Sonuçta hücre çekirdeği bir veya daha fazla kromozom kaybeder veya kazanır ve çekirdek **normal diploid durumundan anöploid duruma** geçer.

Mutasyon somatik hücrelerde değil de gamet hücrelerinde meydana gelmişse mutant gen, sonraki kuşaklara geçebilir.

Kimyasal etkenlerin **mutajenik etki bakımından incelenmesi ve taranması** için ilaç, sıçan karaciğerinden ha-

zırlanan mikrozomal fraksiyon ile birlikte mutajene duyarlı bakteri suşlarının inkübe edildiği bir ortama konulur. Bakteri olarak genellikle Salmonella typhimurium kullanılır. Bakteride yapılan mutajenisite testlerine **Ames testi** denilir. Yukarıdaki şekline Salmonella-mikrozom testi de denilir. Test ortamına **mikrozomal fraksiyon eklenmesinin nedeni,** mutajen etken vücutta ilaçtan oluşan bir metabolit olabileceğinden test ortamında onun meydana gelmesine olanak vermektedir. Diğer testler **kardeş kromatid değiştokuşu** (SCE, sister chromatid exchange) ve **mikronukleus testleridir.** Ayrıca memeli türlerinde (fareler ve Çin hamsteri gibi) in vivo testler veya insan ya da deney hayvanı hücre kültürlerinde veya lökositlerinde in vitro testler yapılabilir.

Başlıca mutajenik maddeler, bazı nitrofuran türevleri, saç boyaları (fenilendiamin türevleri gibi), besinlerin yanma (pirolizis) ürünleri, bitkisel besinlerde bulunan bazı flavonoidler, kahve ve yağdan meydana gelen lipid peroksidlerdir.

2. Karsinojenik (onkojenik) etki (Kimyasal karsinojenezis)

Karsinojenik veya kanserojen etkenler, hücre DNA'sının yapısını bozup bozmamasına bakarak 2 ana gruba ayrılırlar: **(i) Genotoksik (veya DNA-reaktif) kanserojenler:** Bu tür maddeler ve özellikle onların reaktif metabolitleri, onkogenler dahil hücre bölünmesini ve farklılaşmasını kontrol eden genler üzerinden DNA'ya kovalent bağlanarak DNA eklentisi (adduct) haline geçerler. Bunlar genellikle mutajenik etki da yapar. Bu tür maddelerin çoğu prokarsinojendir ve vücutta asıl kanserojen olan elektrofilik nitelikte reaktif metabolitler oluştururlar ve DNA üzerindeki nükleofilik gruplarla bunlar kovalent bağlanırlar. **(ii) Epigenetik (non-genotoksik) kanserojenler:** Genellikle DNA ile etkileşmeyen ve mutajenik olmayan maddelerdir. Hücre membram, sitoplazmasını ve ribozomlarını etkileyerek bölünmenin stimülasyonuna, bölünmenin kontrolu ve farklılaşma ile ilgili sitokinlerin, reseptörlerin ve aracı (mediyatör) maddelerin kontrolsuz büyüme yönünde değişmesine neden olurlar; genotoksik kanserojenlerin etkilerinin gelişmesi için zemin hazırlarlar ve böylece kanser gelişmesi olasılığını artırırlar. Epigenetik kanserojenler **körükleyiciler** ("promoter"), **kokanserojenler** ve **cinsiyet hormonları** olarak 3 grupta toplanabilirler. Körükleyici nitelikteki epigenetik faktörlerin örnekleri sigara dumanı ve deneysel kanser oluşturmak için deney hayvanlarında yardımcı madde olarak kullanılan forbol esterleridir. Kokarsinojenler, genotoksik ilaçlarla aynı zamanda maruz kalındıklarında veya deney hayvanlarına onlarla aynı zamanda uygulandıklarında onların kanser yapıcı etkinliğini artıran maddelerdir (metilkolantren ve benzeri aromatik hidrokarbonlar gibi). Asbestin karsinojenik etkinliği, sigara içenlerde tütün dumanı içindeki maddelerle artırılır; bu madde tiryakilerde daha sık kanser yapar. Hormon niteliğindeki epigenetik kanserojenlerin örnekleri cinsiyet hormonlarıdır. Bunlar hedef cinsiyet organında kanser gelişmesi olasılığını artırırlar; örneğin androjenik hormonlar prostat kanserini ve estrojenik hormonlar uterus ve overde kanser gelişmesini uyarırlar. Aynı kimyasal madde (örneğin forbol esterleri) hem körükleyici ve hem de kokarsinojen etkinlik gösterebilir. Bazı genotoksik ilaçlar da bu tür kombine etkinlikleri nedeniyle tam kanserojen olma özelliği gösterirler. İmmün baskılama (immünosüpresyon), sitotoksik etkiye maruz kalma ve kronik doku zedelenmesi gibi yardımcı faktörler epigenetik karsinojenlerin etkinliğini artırır.

Kimyasal maddelerin kanser yapmasında rol oynayan **başlıca mekanizmalar** şunlardır: (i) Mutasyon yapma ve DNA onarımını bozma yanında, ikinci bir etkenin hücre proliferasyonunu stimüle etmesi, (ii) T lenfositlerin baskılanması (süpresyonu) sonucu bunların vücutta doğal olarak gelişen kanser hücrelerini yok etme fonksiyonunun ortadan kalkması ve (iii) Normal hücre profliferasyonuna katkıda bulunan büyüme faktörlerinin, onların reseptörlerinin ve mitozda rol oynayan diğer etkenlerin sentezini kontrol eden ve **onkogen** denilen genlerin aktive edilmesi. Bir onkogenin karsinojenezisi tetikler duruma gelmesinde: onkogende nokta mutasyonu, onkogenin amplifikasyonu, onkogenin bir retrovirusa katılması, onkogenin kromozom translokasyonu sonucu transkripsiyonu hızlandırıcı ("enhancer") nitelikteki bir baz ardışımının yanına gelmesi veya baskıdan kurtulması ve "tümör baskılama genleri"nin inhibisyonu, mutasyonu veya kaybolması gibi çok çeşitli olaylar rol oynar. **Tümör baskılama genlerinin** bazı örnekleri; retinoblastoma geni, hepatoselüler kanserle ilişkili p53 geni ve kolorektal kanserle ilgili DCC genidir.

Kimyasal karsinojenezis **üç dönemde tamamlanır**: (i) **Başlatma ("initiation") dönemi:** bir karsinojen veya prokarsinojenin (ortak adla başlatıcı karsinojenin) genotoksik etkisiyle hücre, potansiyel veya latent bir kanser hücresi haline geçer. Protoonkogenlerin onkogenlere dönüştürülmesi ve baskılayıcı genlerin mutasyonla bozulması veya kaybolması bu döneme ait olaylardan bazılarıdır. (ii) **Geliştirme veya evrim ("promotion") dönemi:** Bu dönemi tetikleyen maddelerin çoğu genotoksik veya mutajenik değil, sitotoksiktir. Sitotoksisite sonucu hücre ölümü, hücre proliferasyonunu teşvik ederek malignite potansiyeli olan (başlatıcı etkiye maruz kalmış) mutant hücrelerin kontrolsuz çoğalmasına yol açar. Bu dönem, birinci dönem gibi çok kısa veya kısa değil, uzun süre (aylar ve yıllarca) devam eder. Karsinojenlerin çoğu hem başlatma ve hem de geliştirme dönemini meydana getirirler; bunlara **tam karsinojenler** denilir. Az sayıda madde, saf başlatıcı etki yapar ve tek başına kanser oluşturamaz.

Bazı karsinojenler **lokal etki** yaparlar, sadece uygulandıkları yerde (cilt gibi) kanser yaparlar; fakat ağızdan verilince çok zayıf etki yaparlar (katran ve içindeki polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi). Bazıları ise organa özgü karsinojendir; örneğin hangi yoldan verilirse verilsin metilkolantren meme kanseri ve naftilamin mesane kanseri yapar. Bazı inert maddeler (asbest lifleri ve erionit gibi) kimyasal değil, sadece **fiziksel etki** ile kanser yaparlar.

Karsinojeneziste sadece kimyasal etkenin özellikleri değil, **konağın (organizmanın) özellikleri** de rol oynar. Bu özellikler şunlardır: (i) **Hayvan türü** ve karsinojen maddenin **metabolizma kalıbı** (örneğin 2-asetilaminofluoren yani 2-AAF sıçan, fare ve diğer birçok hayvan türünde karsinojen olan bir metabolitine dönüştürülür ve kanser geliştirici rol oynar, insanda ise bu dönüşüm olmaz ve bu madde insanda kanser yapmaz). (ii) **Genetik predispozisyon** (bazı fare ve sıçan ırklarının spontan veya kimyasal kanser oluşumuna çok yatkın olduğu ve insanlarda meme ve kolorektal kanserde ailesel veya genetik yatkınlığın rol

oynadığı bulunmuştur). (iii) **Doz** (insanlarda karsinojen olmayan sakarin veya metronidazol gibi ilaçlar sıçanlarda çok yüksek dozda uzun süre verildiğinde kanser yaparlar), (iv) **Seks ve hormon dengesi** (bazı maddeler dişi rodentlerde erkeklere göre daha sık kanser yaparlar, bunda karsinojen metabolite dönüşümü yapan enzimlerin estradiola bağımlı olması rol oynayabilir). (v) **Yaş** (yaşlı deney hayvanlarında kimyasal karsinojenezis daha kolay yapılabilir, bunda yaşlanma ile gen yapısının stabilitesinin bozulması ve azalması ve DNA molekülünde meydana gelen bozulmanın onarımını yapan mekanizmaların kapasitesinin yaşlanma sonucu azalması rol oynayabilir, ayrıca pek çok spontan kanser türü de yaşlı insanlarda çok daha sık oluşur), (vi) **Diyet ve diyet alışkanlıkları** (besinler içindeki karsinojen kalıntıların veya yağdan ve kolesteroldan zengin besinle beslenmenin ve diyette antioksidan doğal maddelerin veya vitaminlerin azlığının kanser olasılığını artırdığı öne sürülmüştür), (vii) **Çevresel faktörler**, sigara içme, oturulan çevrede kanserojenik doğal maddelerin veya atıkların bulunması ve kanserojenik maddelere mesleki olarak maruz kalma kanser riskini artırır ve (viii) **İmmün savunma mekanizmalarının zayıflaması** (atimik yani timussuz çıplak fare ırkında malign hücre inokülasyonunun kolayca kanser yaptığı gösterilmiştir, ayrıca yoğun immünosüpresan ilaç tedavisi insanda kanser riskini artırabilir).

Çeşitli maddelerin karsinojenik etkinliği, yukarıda değinilen kokarsinojenler denilen yardımcı maddeler tarafından artırılır veya potansiyalize edilir (**sinkarsinojenezis olayı**).

Başlıca karsinojenik maddeler şunlardır: (i) Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), (ii) Alkil nitrozaminler ve nitrozoguanidinler, (iii) Antineoplastik ilaçlar ve immünosüpresif ilaçlar, (iv) Aromatik amin ve amidler, (v) Nitro aromatik bileşikler ve nitrofuranlar, (vi) Azo boyaları, (vii) Bazı bitkisel karsinojenler, (viii) Karsinojenik metaller, mineraller ve katı maddeler (asbest, özellikle krosidolit ve amosit türü asbest ve erionit adlı zeolit minerali gibi), (ix) Halojenli hidrokarbonlar (poliklorlu bifeniller dahil poliklorlu hidrokarbonlar, dioksin ve poliklorlu aromatik bileşikler gibi), (x) Tütün dumanı ve sigara içmeyenin, içenlerin ortama saldığı ikinci el dumanı soluması (bkz. 75. Konu), (xi) Seks steroidleri ve hormon modifikatörleri, (xii) Psoriazisin fotokemoterapisinde kullanılan etkenler, (xiii) Formaldehid, (xiv) 1,3-Butadien, (xv) Besinsel pirolizis (yanma) ürünleri.

3. Teratojenik etki

Gebe kadın tarafından alınan ilaç ve diğer ksenobiyotiklerin plasentadan fötusa geçerek onda gelişme bozukluğuna ve morfolojik bozukluklara (malformasyona) veya ölüme kadar gidebilen kalıcı bozukluklara neden olmasına **teratojenezis** denilir. Bu duruma neden olan maddelere teratojenler veya **teratojenik maddeler** denilir.

Teratojenik etki **aşağıdaki mekanizmalarla olur:** (i) Genotoksik nitelikteki sitotoksik etki ile fötusta DNA yapısının bozulması, DNA sentezinin inhibe edilmesi ya da mitoz esnasında iğcik oluşmasının bozulması (bu tür maddeler proliferasyonu hızlı olan fötal hücrelerde gebeninkilerde olduğundan daha fazla bozulma yaparlar ve bozulma fötusun ölümüne neden olacak kadar fazla olabilir). (ii) Önemli koruyucu besinsel etkenlerin gebe ve dolayısıyla fötus tarafından alınmasının bozulması veya fötusta enerji üretiminin bozulması (yeterli kalori ve protein ya da folik asid ve A vitamini alınamaması ya da mitokondriyel protein sentezini ve ara metabolizmayı bozan etkenlerin veya hipoksi yapıcı etkenlerin enerji üretimini bozması durumları gibi), malformasyondan ziyade fötal büyüme gecikmesi (rötardasyon) veya embryonun ölümü şeklindeki teratojenezise neden olur. (iii) Uteroplasental kan akımının azaltılması (deney hayvanlarında vazokonstriktör ilaçlar veya insanlarda ergot alkaloidleri gibi vazokonstriktör ve oksitoksik yani uterus kasıcı ilaçlar düşüğe ve çeşitli türde fötal bozukluklara neden olurlar). (iv) Farklılaşma ile ilgili özgül olayların bozulması (bu şekilde etki yapan ilaçlar genotoksik veya sitotoksik etkili olmadıklarından fötusta yaygın bir bozukluk yapmazlar, gebeliğin organojenez döneminde belirli zamanlarda anneye verildikleri zaman belirli organların gelişmesini bozarlar; örneğin seks hormonları ve bunların antagonisti olan ilaçlar dişi veya erkek fötusta seks organlarının farklılaşma ve gelişmesini bozar ve talidomid ve retinoidler gibi teratojenik maddeler organa özgül etki yaparlar). (v) Doku osmolaritesinin değişmesi (embriyo dokularının osmolaritesinin bazı kimyasal etkenler tarafından değiştirilmesinin malformasyona neden olduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir).

Teratojenik etki bakımından **üç türlü madde** ayırt edilebilir: (i) Öldürücü etkinliği (embryoletalitesi) düşük, fakat malformasyon ve fötusta rötardasyon yapıcı etkinliği güçlü maddeler, (ii) Letalitesi güçlü ve bu nedenle fötus ölümüne neden olan maddeler (ölüm erken olmuşsa embriyonun rezorpsiyonuna, geç olmuşsa düşüğe neden olurlar) ve (iii) Malformasyon yapıcı etkisi olmayan, fakat mental rötardasyon yapıcı veya letal etkili maddeler.

Teratojenik ilaçların, çoğunun mutajenik veya karsinojenik etkisi yoktur.

Malformasyonlu bebek doğum insidensi toplumda %5'in altındadır; bu olayların %3 kadarı teratojenik etkenlere maruz kalmaya, diğerleri başka nedenlere bağlı veya nedeni bilinmeyen olgulardır. Fötus, teratojenik etkenlere, **organojenez dönemi** sırasında en fazla duyarlıdır; bu dönem insanda blastokist oluşumu ve implantasyon dönemlerinden sonra gelen ve döllenmeden sonraki 18.-21. günlerde başlayıp 55.-60. günlerde biten ortalama 36 günlük dönemdir. Bu sırada çeşitli organların prototipleri (rudimentleri) oluşur. Bu dönemin belirli günlerinde belirli organların ve yapıların oluşumu en aktif durumdadır. Teratojenik etken gebe tarafından o günlerde alınmışsa o organlarda malformasyon oluşması olasılığı en yüksektir. Bu nedenle organojenez döneminde etkili ilaçların yaptığı her bir malformasyon türü için genellikle birkaç günlük **kritik periyod** söz konusudur (örneğin talidomidin yaptığı ekstremite kısalığı yani fokomeli, insanda genellikle bu ilaç gebeliğin 24. ve 27. günleri arasında alınmışsa olur. Fötusun teratojen etkenlere duyarlığı gebeliğin **birinci trimestirinden sonra azalır.** Gebelik izleminde genel olarak gebenin son adet tarihiyle başlatılan süre (döllenme tarihiyle başlatılan süre değil) gebelik yaşı için kullanılır. Dolayısıyla teratojenik etki bakımından son derece kritik günleri kapsayan söz konusu sürelerin gestasyonel yaşı ortalama 10-15 gün geriden takip edebileceği göz ardı edilmemelidir.

Yukarıda belirtilen kritik periyoddan başka aşağıdaki faktörler de teratojenik etkene duyarlığı değiştirirler: hayvan türü (kimyasal maddelerin metabolizma kalıbının ve

ayrıca hayvanın plasenta türünün değişik olmasına bağlı olarak), genetik yatkınlık, diyet (çeşitli bakımlardan yetirsiz diyet gibi), hormonal durum (kortizon bazı tür malformasyonların insidensini artırır, insulin ise azaltır), gebede bazı hastalıkların bulunması (diyabet ve hipertansiyon gibi), ilacın dozu, alınma sıklığı ve süresi ve çevresel faktörler (genellikle, teratojenik kimyasal etkenin metabolizma hızını değiştirerek etki yaparlar.)

İnsanda teratojenezin önlenmesi için gebelerde ilaç kullanılırken dikkatli olmak, ilacın prospektüs ve diğer bilgi kaynaklarını iyi incelemek, yeni ilaçları gebelerde kullanmaktan mümkün olduğu kadar kaçınmak ve *fötusun teratojenlere en duyarlı olduğu sürenin, kısmen, kadının gebe olduğunu bilemiyeceği süreyi kapsadığını hatırda tutmak* gerekir. Bu son durum nedeniyle **üretkenlik çağındaki kadınlar**da gebe olduklarının bilinmesi dışında da ilaca ve çevresel etkenlere maruziyet (exposure) bakımından ihtiyatlı olmak gerekir.

Yeni kullanıma girecek ilaç ve diğer kimyasal etkenler geliştirilirken klinik-öncesi inceleme döneminde deney hayvanlarında potansiyel teratojenik etki bakımından yapılan tarama testlerinde biri rodent olmak üzere en az iki memeli türünde inceleme yapılır. Ayrıca **insanlarda** klinik deneme ve ruhsatlandırma-sonrası gözetleme dönemlerinde kohort (prospektif) incelemeleri veya olgu- kontrol (retrospektif) incelemeleri gibi **gözlemsel çalışmalar** yapılır (gözlemsel çalışma metodolojisi hakkında ek bilgi için bkz. Kayaalp, 2008).

İnsanlarda teratojenik olduğu belirlenen **başlıca ilaçlar** şunlardır: antineoplastik ilaçlar, talidomid, bazı antiepileptik ilaçlar (fenitoin, trimetadion, valproik asid, karbamazepin ve fenobarbital gibi), seks hormonları ve benzeri ilaçlar ve antagonistleri, tioüre türevi antitiroid ilaçlar ve iyod, varfarin ve diğer kumarin türevleri, penisilamin, bazı antibiyotikler (aminoglikozidler ve tetrasiklinler gibi), bazı anthelmintik ilaçlar (bendazol türevleri gibi), yüksek doz A vitamini ve sentetik retinoidler, alkol, kokain. Gebenin sık alkol kullanması ve sigara tiryakiliği de teratojenik etki yapar. Öte yandan insanda teratojenik etkili ilaçların bazıları bu etkilerini doğumda hemen belli etmeyebilir. Örneğin, fötal hayatlarında dietilstilbesterole (DES) maruz kalmış kız çocukları doğumda ve sonrasında normal iken, ergenlik çağına ulaştıklarında vajinal adenokarsinom sorunuyla karşılaşabilmektedirler.

Gebelikte kullanılmaması ya da ihtiyatlı kullanılması gereken ilaçlar hakkında ayrıntılı bilgi için Kayaalp, 2007'de Ek 4'e bakılabilir.

İlaçların teratojenik risklerine göre sınıflandırılması: Sistemik absorpsiyona uğrayan ve böylece fötusa zarar verme olasılığı bulunan ilaçlar, teratojenik etki yönünden incelenme derecelerine (dolayısıyla gözlemsel veya deneysel kanıtların sağlamlığına) ve böyle bir etki oluşturma risklerinin olasılığına göre aşağıdaki **5 kategoriye ayrılabilirler.***

1) **A kategorisi:** Bu kategorideki ilaçlarla ilgili olarak kadınlarda yapılan kontrollu incelemeler, gebeliğin ilk trimestirinde ilacın fötusa zararının olduğunu göstermemiştir; daha sonraki trimestirlerde de ilacın zararlı olduğu hakkında bir kanıt yoktur. Fötusa zarar verme olasılığı uzaktır. Bunlar gebelerde en güvenilir ilaçlardır.

2) **B kategorisi:** Bunlar aşağıdaki durumlardan birine uyan ilaçlardır: (i) Deney hayvanlarındaki üreme ile ilgili incelemeler, ilacın fötotoksik etkisinin bulunmadığını göstermiştir; fakat ilaç hakkında gebe kadınlarda yapılmış kontrollu incelemeler veya gözlemler yoktur veya (ii) Deney hayvanlarında, sözü edilen incelemeler ilacın fertilite azalmasından başka fötotoksik etkisi olduğunu da göstermiştir; fakat gebe kadınlarda ilk trimestirde yapılan kontrollu incelemeler fötotoksik etkiyi doğrulamamıştır ve daha sonraki trimestirlerde ilacın zararlı olduğu hakkında kanıt yoktur. böyle bir ilaç gebelerde gerekiyorsa rahatça kullanılabilir.

3) **C kategorisi:** Bu kategorideki ilaçlar aşağıdaki durumlardan birine uyarlar: (i) Hayvan incelemeleri, ilacın teratojenik veya embriyosid (embriyo öldürücü) veya başka türlü, üreme ile ilgili zararlı bir etkisinin olduğunu göstermiştir; fakat gebe kadınlarda yapılmış kontrollu inceleme yoktur veya (ii) Gebe kadınlarda veya hayvanlarda ilacın incelendiğini gösteren bir çalışma yoktur. Bu kategorideki ilaçlar, eğer hekim ilacın gebe kadına sağlayacağı yararın, fötus üzerindeki potansiyel riskini haklı göstereceğine inanıyorsa kullanılmalıdır.

4) **D kategorisi:** Bu kategorideki ilacm insanda fötus üzerinde zararlı etkisi olduğu kanıtlanmıştır, fakat gebe kadında kullanılmasının yararının, fötusa zararına göre fazla olması sözkonusudur. Gebe kadında yaşamı tehdit eden bir durumun tedavisi için gerekiyorsa veya ciddi bir hastalık halinde daha güvenli ilaçlar kullanılamıyorsa ya da etkisiz kalmışsa D kategorisindeki ilaç kullanılır. Bu kategorideki ilacın kutusu içindeki hasta kullanma talimatına ilacın fötotoksik etkisini açıkça belirten uygun bir uyarı mutlaka konulmalıdır.

5) **X kategorisi:** Bu gruptaki ilaçlar aşağıdaki koşullara uyarlar: (i) Deney hayvanı veya gebe kadınlardaki incelemeler ilacın fötotoksik etkisi olduğunu göstermiştir ve/veya insanlar üzerindeki deneyimlere göre fötusa zararlılığı gösteren kanıtlar vardır ve (ii) Gebe kadında kullanılmasının yararı, fötusa olan zararı yanında önemsiz kalır. Böyle bir ilaç gebe kadında veya gebe kalma olasılığı bulunanlarda kontrindikedir. İlacın hasta kullanma talimatına sözü edilen kontrindikasyon açıkça yazılmalıdır.

III. İlaç Alerjisi

İlaca karşı reaksiyon, immün yanıta bağlı ise ilaç alerjisinden söz edilir. Alerjik reaksiyon, antijen–antikor ve/veya antijen–T lenfositi etkileşmesinden doğan reaksiyon olarak da tanımlanabilir. İlaçlar veya onlardan oluşan bazı metabolitler vücutta bazı proteinlerle kovalent bağlarla bağlanarak antijen özelliği kazanırlar; bu şekildeki maddelere **hapten veya yarım–antijen** denir.

Alerjik reaksiyon ilaçla ilk temasta ortaya çıkmaması, doza bağımlı olmaması, insidensinin kısıtlı olması, alerjik zemini (atopisi) olanlarda daha sık ve daha şiddetli olması ve ilaç türünden bağımsız patognomonik belirtiler göstermesi bakımından diğer tür yan tesirlerden ayrılır. Bir ilaca alerjik olan kimse, molekülünde aynı **antijenik determinant grub**'u içeren diğer maddelere de alerjiktir (örneğin penisilin G'ye alerjik olanlar genellikle tüm penisilin tür-

* Bu sınıflandırma ABD'de Food and Drug Administration (FDA) tarafından yapılmıştır. Kategorileri gösteren harflere **gebelik risk** faktörü adı verilir.

lerine ve hatta sefalosporinler gibi diğer beta-laktam yapılı antibiyotiklere duyarlıdır). Bu duruma **çapraz-alerji** denir.

Alerji oluşmasında ilk basamak antijenin, "antijen sunan hücrelerin" yüzeyinde majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri ile bir arada T lenfositlere sunulması ve ayrıca B lenfositlerin antijen tarafından tetiklenmesidir. Bundan sonra *lenfositlerin seleksiyonu* ve *klon oluşturma*, *farklılaşma* ve *bellek oluşturma* basamakları gelir. Alerjik reaksiyonun sonucu, **dokuda immüniteye dayalı bir iltihap olayı** oluşmasıdır.

İmmünopatolojik temele dayanan (fakat klinik belirtileri tam yansıtmayan) **Gell ve Coombs sınıflandırmasına göre,** kimyasal etkenlere verilen alerjik nitelikteki reaksiyonlar **dört tipe ayrılır: (i) Tip I (anafilaktik) reaksiyonlar:** En sık görülen alerjik reaksiyon türüdür. **İmmünoglobülin E** (IgE) aracılığı ile olur ve **"anti-ilaç antikorlar"** (özgül İgE'ler veya reajinler) dokularda mast hücrelerinin ve kanda bazofil lökositlerin yüzeyindeki özel reseptörlere yapışmış durumdadır. Antijen ise vücut sıvılarında serbest durumdadır. Antijen, adı geçen hücreler üzerinde yanyana duran iki IgE molekülüne arada köprü yapacak şekilde bağlanır ve bu hücrelerden histamin, lökotrienler, prostaglandin D, kinin peptidler ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi inflamatuvar otakoidlerin ve sitokinlerin salgılanmasını tetikler. Bu tip reaksiyon, **hemen oluşan reaksiyon tipindedir** ve **lokal ya da sistemik olur.** Sistemik anafilaksi genellikle tehlikeli bir durumdur. Lokal reaksiyon genellikle ürtiker, anjioödem ve bronkospazm şeklinde olur. **(ii) Tip II (sitotoksik) reaksiyonlar:** Bu tipte, antijen (hapten+hücre proteini) dokularda hücre yüzeyine yerleşmiş durumdadır. Antijene karşı oluşan IgE ve IgM türü "anti-ilaç antikor", kanda ve diğer vücut sıvılarında serbest olarak bulunur. Antikorların antijene bağlanması; ya kompleman aktivasyonu sonucu veya hücre yüzeyindeki antikorun öldürücü (killer) hücreler tarafından tanınması sonucu, hücrenin sitolizle yok olmasına neden olur (örneğin hemoliz, lökosit veya trombosit erimesi gibi). Kan hücrelerinin yok olması dışında, damar endotelinin bozulması sonucu vaskülit, ciltte purpura ve diğer hemorajik lezyonlar, makülopapüler döküntüler ve büllü lezyonlar meydana gelir. **(iii) Tip III (toksik immün kompleks çökmesine bağlı) reaksiyonlar: Tip I'den sonra en sık görülen alerjik reaksiyon tipidir.** İlaçtan oluşan antijen, IgG ve IgM türü "anti–ilaç antikor" üretimini artırır. Vücuda aşırı miktarda antijen girmişse ve antijen-antikor kompleksinin normal olarak sürekli meydana gelen temizlenmesi olayı (fagositik hücreler veya kompleman reaksiyonu ile) bozulmuşsa, antikor konsantrasyonu fazla artar. Bu durumda **sitotoksisitesi fazla olan en cüsseli antijen-antikor kompleksleri** vücut sıvılarında oluşur ve damar ve glomerül endoteline ve endotel altındaki bazal membrana çökerler. Orada komplemanı aktive ederek iltihap reaksiyonu oluştururlar (vaskülit); ayrıca mast hücrelerinden histamin ve benzeri otakoid maddelerin salıverilmesi artırılır. Bu tip reaksiyonun özel tipleri, serum hastalığı ve Arthus reaksiyonudur. Tip II ve tip III reaksiyonlara **ortak bir adla komplemanaracılı reaksiyonlar** adı verilir. **(iv) Tip IV (gecikmiş tipteki) reaksiyonlar:** İlaca karşı duyarlık kazanmış T lenfositler aracılığı ile olan hücresel immünite reaksiyonudur; vücut sıvılarında özgül antikorlar bulunmaz. Antijen dokuda toplanmış duyarlı lenfositleri aktive eder ve onların artan miktarda lenfokin salgılaması sonucu **lokal iltihap reaksiyonu** gelişir. Bu tip reaksiyonun başlıca klinik şekilleri **temas dermatiti ve granulomatöz lezyonlar**dır.

Seyrek olarak ilaç ve diğer kimyasal etkenler, immün sistemin, vücut içindeki yabancı olmayan, vücudun kendi ürettiği hücrelere veya maddelere karşı reaksiyon göstermesine bağlı **otoimmün reaksiyona** neden olabilir. Bunda genetik predispozisyonun katkısı vardır. Bu tür reaksiyon olgularının bazılarında vücutta ilaca özgül **antinükleer antikorlar** meydana gelir.

İlaç alerjisinin klinik tipleri veya neden olduğu klinik tablolar, aşağıda belirtildiği gibi oldukça çeşitlidir: Sistemik anafilaksi ve anafilaktik şok, lokal anafilaksi, serum hastalığı sendromu, temas dermatiti ve diğer cilt döküntüleri, lökositlerin immün bozuklukları, aplastik anemi, alyuvarların immün bozuklukları, trombositlerin immün bozuklukları, hepatit ve kolestatik sarılık, ateş, otoimmün hastalıklara benzeyen sendromlar, nefropati, intertisyel pnömoni ve fotoalerji gibi.

IV. Dayanıksızlık veya Aşırı-duyarlık Reaksiyonları

Kişide varolan bir hastalık hali nedeniyle onun ilacın belirli etkilerine karşı normal kimselerden daha duyarlı olması halinde ilacın düşük veya diğer kimselerde etkisiz dozu ile oluşan reaksiyonlara dayanıksızlık veya aşırı-duyarlık (aşırı-duyarlılık da denilebilir) denilir. Örneğin **bronşiyal astmalılar,** KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olan hastalar ve sigara tiryakileri beta–blokör ilaçların bronş büzücü etkisine daha duyarlıdırlar. Bu kimseler bu ilaçları aldıkları zaman bronş büzülmesi (bronkokonstriksiyon), bronkospazm ve bu olaylara bağlı nefes darlığı görece sık ortaya çıkar. Benzer bir durum konjenital uzun QT sendromlu hastalarda ortaya çıkar. Bu kimselerde myokard hücrelerindeki K^+ ve Na^+ kanalı proteinleriyle ilgili genetik bozukluk vardır ve myokardın hiperpolarizasyonunun bozulması sonucu EKG'de QT mesafesi uzamıştır. Bu konuda Romano-Ward, Jerwell-Lange-Neilsen ve Brugada sendromları tanımlanmıştır. Örneğin otozomal dominant geçiş gösteren Brugada sendromu Güney Asya'da önemli bir ani ölüm sebebi olarak sayılmakta ve patofizyolojisi Na^+ kanalı proteinleriyle ilgili genetik bozukluğa bağlanmaktadır (Roberts ve Brugada, 2003). Bunlar kalbin hiperpolarizasyonunu uzatan pimozid, diğer bazı antipsikotik ilaçları, bazı makrolid antibiyotikleri, proteaz inhibitörü bazı AİDS ilaçlarını ve diğer bazı ilaçları aldıklarında tehlikeli bir ventriküler taşikardi (örneğin, torsades de pointes*) sorunu yaşarlar. Hafif olgular çoğu kez kendiliğinden geçerken, bazı olgular bilinç kaybı hatta ölümle sonlanabilir. Böyle kimselerde reçete yazarken dikkatli olunmalıdır. Genetik yatkınlığın yanı sıra, atrial fibrilasyon öyküsü, sol ventrikül hipertrofisi, bradikardi, hipokalemi ve hipomagnezemisi bulunanların ve kadınların bu sorunla karşılaşma riski daha yüksektir. Buna yol açan ilaç sayısı her geçen gün artmaktadır. EKG'de QT mesafesini uzatan ilaçlar ve bu konudaki etkileşimler için ayrıntılı güncel bilgiye internet üzerinden http://torsades.org/ adresinden erişilebilir.

* Torsad dö puent okunur.

V. İdiyosenkrazi ve Genetik Farklılığa Bağlı Reaksiyonlar

İlacın istenmeyen tesirleri yani yan tesirleri yukarıda belirtilen çeşitli durumlarla açıklanamıyorsa **idiyosenkrazi** veya **idiyosenkratik reaksiyon**dan söz edilir. Eskiden böyle olduğu kabul edilen bazı reaksiyonların kişide var olan genetik farklılığa bağlı olduğu sonradan anlaşılmıştır (bkz. 13. Konu). Bazı ilaçlar (örneğin estrojenler ve onları içeren oral kontraseptif ilaçlar) kadınlarda derin ven trombozu yapar. Bu olay önceleri idiyosenkrazi sanılmıştır. Her ne kadar estrojenlerin, pıhtılaşmayı artırıcı etkinliği varsa da bu yan tesirin kişide Faktör V Leiden adlı bir pıhtılaşma faktörü varyantının genetik polimorfizm sonucu bulunması ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bu polimorfizm, faktör V adlı pıhtılaşma faktörü ile ilişkili gende bir tek nukleotid mutasyonundan ileri gelir. Derin ven trombozu (DVT) ve akciğer embolisi gelişen hastaların yaklaşık %25'inde bu mutasyon saptanmıştır. Faktör V Leiden taşıyan homozigotlarda DVT riski 80 kez, heterozigotlarda 7 kez artmıştır (Ch'ng, 2005).

Mevcut bilgilerimize göre mekanizması halen bilinmediği için idiyosentratik reaksiyon sayılan reaksiyonların bazı örnekleri şunlardır: (i) Kloramfenikol adlı antibiyotik yaklaşık 50.000 hastadan birinde düşük dozda bile tehlikeli aplastik anemi yapar (bu ilaç aynı etkiyi insanda dolaysız toksik etkisiyle de oluşturur). (ii) Pirazolon türevi ağrıkesici ilaçların Batı Avrupa ülkelerinde yaklaşık 100.000 hastadan birinde agranülositoz yaptığı bildirilmiştir (bkz. 66. Konu); fakat Türkiyede bunun görülme sıklığına dair literatüre yansımış net bir bilgi yoktur.

İdiyosenkratik reaksiyonlara *B tipi ilaç reaksiyonları* da denilir (bu adın başındaki B harfi, yabancı dildeki "bizarre" (tuhaf) sözcüğünden gelir).

VI. İlaç Toksisitesinin Pazarlama-sonrası Araştırılması ve Değerlendirilmesi

İlaçlar olağan kullanım koşullarında bile bazen toksik tesirlere neden olabilirler. Preklinik ve klinik ilaç geliştirme aşamalarının tümünde geliştirilmekte olan yeni ilacın güvenliliği öncelikli ve ayrıntılı olarak araştırılmaya çalışılır. Ancak bunların eksiksiz yapılıyor olması ve çoğu kez güçlü güvenlilik kanıtlarını sunuyor olması bile, ilaçların pazarlama-sonrası dönemde geniş kitleler tarafından kullanılmasıyla ortaya çıkabilecek ters (advers) tesirlerinin görülmesini tamamen engelleyemez. Dolayısıyla, ilaçlar **pazarlama-sonrası dönemde** güvenlilik yönünden yakından izlenilmeli ve potansiyel toksisiteleri konusunda sürekli uyanık olunmalıdır. İlaçların güvenliliğinde "uyanık olma" (alertness)'nın gerekleri konusunda yardımcı olan ve çoğu zaman birbirinin içine geçmiş şekilde hizmet sunan iki önemli farmakoloji alt-çalışma alanı bulunmaktadır. Bunlardan birisi **farmakovijilans**, diğeri ise **farmakoepidemiyoloji**dir. İlki daha çok işleyiş sistemi, ikincisi ise yöntem bilimi odaklı olan bu iki disiplinin her ikisi de ağırlıklı olarak pazarlama-sonrası ilaç toksisitesi konusu ile uğraşmaktadır. Hatırı sayılır oranda farmakoepidemiyolojik araştırma, ilaç güvenliliği konusunda yapılmakta ve bu yönüyle yeni çıkan bir ilacın ilacın "olgunlaşma" sürecine en temel katkıyı sunmaktadır.

Farmakoepidemiyoloji, ilaçların pazarlanmasının ardından kullanımıyla ilgili gelişmelerin ve her türlü diğer gelişmelerin toplumsal düzeyde, **gerçek yaşam koşulları altında** araştırılması için epidemiyolojik yöntemlerden yararlanan bir disiplindir. Ters olayların ("adverse events") kanıtlanması, risk/yarar oranının hesaplanması, "sinyal" saptanması, risk yönetimi stratejilerinin değerlendirilmesi, alınan güvenlilik önlemleri sonuçlarının incelenmesi gibi pazarlama-sonrası ilaç toksisitesini ilgilendiren somut konularda farmakoepidemiyoloji, en çok desteğine başvurulan yöntem bilimdir.

Geriye-dönük *(retrospektif)* ya da ileriye-dönük *(prospektif)* olarak yapılabilen bu araştırmalarda en kritik nokta, araştırmada protokolün öngördüğü ve araştırmada izlenen sonuçları etkileyebilecek bir girişimin bulunmamasıdır. Şu anlamdaki araştırılmak istenen ilacın seçimine veya reçetelendirilmesine yönelik işlemlere araştırıcının ya da araştırma protokolünün doğrudan müdahale etmesi söz konusu değildir. İlaç kullanımı süreci olabildiğince doğal seyrine, reçete yazan hekime bırakılarak, diğer klinik ilaç araştırmalarında elde edilemeyen veriler bu araştırmalarla saptanmaya çalışılır. Türkiye'de bu konudaki araştırmalarla ilgili yasal hükümler ve açıklamalar Sağlık Bakanlığı tarafından Mayıs 2008'de yayımlanan "İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu"nda belirtilmiştir.

Farmakovijilans; ilaç güvenliliği ile ilgili sorunların saptanması, izlenmesi, değerlendirilmesi, kısa ve uzun dönemde ortaya çıkması olası ters ilaç reaksiyonlarının (TİR) önlenmesi ya da en aza indirilmesi ile uğraşan, farmakoloji, toksikoloji ve epidemiyoloji başta olmak üzere, ilgi alanında ilacın bulunduğu bütün bilim dallarıyla, ilaç endüstrisiyle, sağlık otoriteleriyle yakın ilişki içerisinde olan, işleyişinde bilgi teknolojisi imkanlarını yoğun bir şekilde kullanan multidisipliner bir çalışma alanıdır. Farmakovijilansın önemli veri kaynakları, farmakoepidemiyolojik araştırmalar (örneğin ilaca maruz kalan ve kalmayan gruplarda [kohortlarda] **ileriye dönük olarak yapılan kohort çalışmaları,** TİR olabilecek bir patolojik durumun geçmişte ilaca maruz kalmayla ilişkisini araştıran olgu ve kontrol gruplarında **geriye dönük olarak yapılan olgu-kontrol çalışmaları** ve toplumda ilaç kullanımıyla ilgili verilerin sistematik olarak toplandığı **bilgisayarlı veritabanları** kullanılarak yapılan çalışmalar gibi) olmakla birlikte, bunun dışında da kaynakları vardır. Örneğin **spontan raporlama sistemleri** ile hekimlerden ve bazen diğer sğlık çalışanlarından gelen TİR bildirimleri, firmaların sunduğu **periyodik güvenlilik güncelleme raporları,** ilgili ulusal ve uluslararası kuruluşların sağladığı güvenlilik bilgi akışı vb. farmakovijilansın yararlandığı diğer kaynaklar arasında sayılabilir. Türkiyede farmakovijilans ile ilgili etkinlikler Sağlık Bakanlığında kurulmuş olan **Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)** tarafından düzenlenmektedir.

Çeşitli ülkelerde farmakovijilans sistemlerinin çalışmaları sonucu , piyasaya yeni giren birçok ilacın ciddi ve çoğu yaşamı tehdit eden ters reaksiyonlarının farkına varılmış ve bunlar daha fazla sosyal zarara neden olmadan yasaklanmış veya üretici firmalar tarafından piyasadan geri çekilmişlerdir. (Tablo 12.1)

Tablo 12.1

Dünya ilaç pazarında 1998 ve 2007 yılları arasında çeşitli yıllarda yol açtıkları ciddi TİR'ler nedeniyle bazı ülkelerde piyasadan kaldırılmış ya da üreticisince pazardan geri çekilmiş olan ilaçlar

İlaç Adı	Piyasadan kaldırılma/Üreticisinin geri çekme nedeni	Yılı
Fenfluramin	Valvuler kalp hastalığı (kalp kapağı hastalığı)	1998
Mibefradil, sertindol, terfenadin	Yaşamı tehdit eden aritmiler şeklinde etkileşmeler (torsades de pointes)	1998
Bromfenak, tolkapon	Akut karaciğer hasarı	1998
Astemizol, grepafloksasin	Yaşamı tehdit eden aritmi şeklinde etkileşmeler (torsades de pointes)	1999
Trovafloksasin, troglitazon	Akut karaciğer hasarı	1999
Etretinat	Doğumsal anomali	1999
Alosetron	İskemik kolit ve konstipasyon şikayetleri	2000
Sisaprid	Yaşamı tehdit eden aritmiler şeklinde etkileşmeler (torsades de pointes)	2000
Kava-Kava	Akut karaciğer hasarı	2001
Rapakuronyum	Bronkospazm	2001
Serivastatin	Rabdomyoliz	2001
Rosuvastatin	Yaşamı tehdit eden güvenlilik sorunu	2003
Levometadil	Fatal aritmi	2003
Rofekoksib	İnme, kalp krizi	2004
Natalizumab	Beyin infeksiyonu	2005
Valdekoksib	Stevens-Johnson sendromu	2005
Pemolin	Akut karaciğer hasarı	2005
Lumirakoksib	Akut karaciğer hasarı	2007
Tegaserod	Ciddi kardiyovasküler TİR'ler	2007
Pergolid	Valvuler kalp hastalığı	2007
Lumiracoksib	Karaciğer toksisitesi	2007
Efalizumab	Progresif multifokal lökoensefalopati	2009
Rosiglitazon, sibutramin	Kardiyovasküler risk	2010
Bufeksamak	Ciddi allerjik reaksiyon	2010
Benfluoreks	Kalp kapakçığı hastalığı, pulmoner hipertansiyon	2011
Drotrekogin alfa	Etkisizlik*	2011

* Etkisizlik sonucu oluşan hayati risk de bir çeşit ciddi TİR olarak kabul edilmektedir.

Resmi düzenlemelere ("mevzuata") göre, bir ilacın onaylanmış tıbbi amaçlarla normal dozlarda kullanımı sırasında ortaya çıkan zararlı ve genelde amaçlanmamış tesirine *ters (advers) ilaç reaksiyonu (TİR)* denir. Farmakoloji eğitiminde, tıp ve eczacılık uygulamalarında ilaçların istenmeyen etkileri veya tesirleri için rutin olarak kullanılan yan tesir teriminin yerine, ilaçlarla ilgili ulusal düzenleme otoritesi (makamı) olan Sağlık Bakanlığının resmi düzenlemelerinde ters (advers) etki veya ters (advers) ilaç reaksiyonu ve ters reaksiyonun ilaçla tam olarak ilişkilendirilemediği durumlarda ters olay (adverse event) deyimi kullanılır.

Ters ilaç reaksiyonlarının sıradan (ciddi-olmayan) şekilleri ile ciddi ters ilaç reaksiyonu şekilleri ayırt edilir. ilaçların istenmeyen etkilerinin izlenmesinde ve değerlendirilmesinde ve TÜFAM'a bildirilmesinde öncelikle ciddi ters ilaç reaksiyonları üzerinde durulur; bunlar halk sağlığı bağlamında daha fazla zarara yol açar ve tehlike oluşturma potansiyeli fazladır. TİR'in ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa, iş göremezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olanlarına ***ciddi TİR*** adı verilir. Bir ilacın uygulanmasının ardından ortaya çıkan istenmeyen ve tedavi ile nedensel ilişkisinin bulunma şartının mutlaka aranmadığı bir olumsuz bir duruma ise yukarıda kısaca işaret edildiği gibi, ***ters olay (TO) adı verilir.*** **İlaç kullanımı hatalarına** bağlı olaylarla ile TO veya TİR'in birbirine karıştırılmaması gerekir.

TİR çeşitlerinin en iyi bilinenleri farmakovijilans etkinlikleri bağlamında A, B ve C tipleri olarak sınıflandırılmış ve tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma farmakovijilansa-özel pragmatik bir yaklaşımla yapılmıştır ve bu Konunun başında belirtilen mekanistik sınıflandırma ile karıştırılmamalıdır. **A-tipi,** TİR'ler ilacın normal dozlarda alınmasıyla kullanım amacını oluşturan farmakolojik etkisinin artmış olmasına ya da kullanım amacının dışında kalan, bilinen diğer farmakolojik etkilerine (yan tesir) bağlı olarak gelişebilir. Genellikle doza-bağımlı ve geri-dönüşlü, mekanizması bilinen ve öngörülebilen reaksiyonlardır. **En sık karşılaşılan (yaklaşık %80) TİR olgusu A-tipidir. B-tipi** TİR'ler, öngörülemeyen, doza-bağımlı olmadıklarından etkisiz sayılabilecek küçük dozlarda bile ortaya çıkabilen, olağan-dışı ve potansiyel olarak daha tehlikeli olabilen reaksiyonlardır. Genellikle ilacı kullananların görece küçük bir bölümünde meydana gelirler (örneğin çok sayıda ilacın uzun QT sendromuna neden olması yani myokardın hiperpolarizasyonunun bozulması sonucu EKG'de QT mesafesini uzatması veya glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olanlarda belirli ilaçların hemoliz yapması gibi). Bu tür reaksiyonlar yeni çıkan birçok ilacın kullanımdan kaldırılmasının başlıca nedenini oluştururlar. **C-tipi TİR**'ler, ilaçların uzun süre, çok sayıda hastada rutin olarak kullanılmaları halinde saptanabilen tesirlerdir. Bu çeşit TİR'ler, çoğu kez toplumda ilaç kullanımı dışındaki nedenlerle veya bilinmeyen faktörlerle doğal olarak oluşabilen hastalıklara benzerler, onları taklit ederler. İlaca bağlı olarak genellikle yavaş bir şekilde ortaya çıkarlar (ör-

neğin bazı oral kontraseptifleri uzun süre alan kadınlarda meme kanseri görülme sıklığının artması gibi).

Hastada ilaçla tedavi sırasında ortaya çıkan bir patolojik bozukluğun TİR mi, yoksa hastalığın doğal seyrine veya çevresel faktörlere bağlı bir olay mı olduğu sorusunun yanıtlanması kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle farmakovijilansın önemli araştırma konularından biri **TİR veya TO'lar ile ilaç alımı arasındaki nedenselliğin (kozalite) araştırılmasıdır.** Bu konuda nedensellik ilişkisinin nicel olarak değerlendirilmesine yönelik yöntemler geliştirilmiştir (daha fazla bilgi için bkz. Aydın Karahaliloğlu ve Kayaalp, 2008).

Pazarlama-sonrası karşılaşılan ilaç toksisiteleri tahmin edilenden daha fazla halk sağlığı ve ilaç ekonomisi sorunlarına yol açmaktadırlar. Örneğin , sağlık istatistikleri gelişmiş bir ülke olan ABD' de ciddi TİR'lere bağlı ölümlerin bu ülkede mortalite nedenleri arasında yılına göre değişmek üzere 4. ve 6. sıralara ulaştığı ve yılda 106.000 kişinin TİR nedeniyle hayatını kaybettiği ve yılda 2 milyonu aşkın kişinin de bu TİR'lere bağlı olarak hastanelere başvurduğu bildirilmiştir (Lazarou ve diğ. 1998). Konunun diğer bir yönü ise TİR'in ekonomik boyutudur. Karar modelleme yaklaşımı ile, ABD'de hastaneye yatan veya yatmayan bütün hastalarda meydana gelen ilaçlarla ilgili morbiditenin (sağlığın bozulmasının) bu ülkedeki sağlık bakımı destekleme fonlarına (resmi veya özel sağlık sigortalarına) yıllık toplam maliyetinin 76 milyar dolar olduğu kestirilmiştir (bkz. Kayaalp, 2008).

VII. İlaç Toksisitesinin Deneysel Olarak Ölçümü ve Terapötik İndeks

İlaçların akut toksisitesini deney hayvanlarında (genellikle fare ve sıçanlarda) değerlendirmek için nicel bir gösterge **ortanca (medyan) letal doz (LD_{50}) dir.** Bu, ilacın artan dozları fazla sayıda (örneğin 10-12 tane) fare veya sıçandan oluşan hayvan gruplarına verilip gruplardaki ölüm oranı saptandıktan sonra çizilen "log doz-ölüm eğrisi"ne dayanan grafik yöntemle bulunur (bkz. 7. Konu). Ayrıca her ilaç için **ortanca toksik doz (TD_{50})** ve **ortanca terapötik veya etkin (doz ED_{50})** deney hayvanlarında ölçülebilir. İnsanlarda yapılan klinik denemelerle bazı ilaçların TD_{50} ve ED_{50} değerleri ölçülebilir. TD_{50}/ED_{50} değeri ilacın **güvenlilik indeksini** veya **terapötik indeksini** verir. Buna ilacın güvenlilik marjı da denilebilir. Bu indeks, minimum toksik doz veya insanların %1'inde toksik etki yapan doz (TD_1) hesaplanarak TD_1/ED_{50} şeklinde de ifade edilebilir.

13. Konu
FARMAKOGENETİK

GENETİK FARKLILIĞA GÖRE İLAÇLARIN METABOLİZMA VE ETKİLERİNİN BİREYLER ARASINDA DEĞİŞMESİ

Atila Bozkurt ve Melih Ö. Babaoğlu

Giriş • Bireyler arası değişkenlikte genetik ve çevresel faktörlerin katkısının değerlendirilmesi • İnaktive edici enzim polimorfizminin incelenmesi • Genetik Faktörlere Bağlı Etki Değişikliğinin Üç Ana Türü • I. İlaç Farmakokinetiğinde Genetik Faktörlere Bağlı Değişiklikler • II. İlaç Farmakodinamiğinde Genetik Faktörlere Bağlı Değişiklikler • III. Enzimlerin İndüklenme veya İnhibisyon Eğilimlerinin Genetik Farklılığına Bağlı Durumlar (İlaç Etkileşmesinin Genetiğe göre Değişmesi) • Konunun Pratik Önemi •

Bazı kişilerde genetik yapıdaki değişikliğe bağlı olarak belirli protein tiplerinin, bu arada enzimlerin, yapısının bozulduğu ya da eksik oldukları ve bunun sonucu bazı metabolizma hastalıklarının oluştuğu eskiden beri bilinmektedir. İlaçların eliminasyonu da büyük ölçüde, enzimler aracılığı ile yapılan metabolik değişmelere bağlı olduğundan genetik yapıdaki değişiklikler, bazı kişilerde ilaçların farmakokinetiğinde anormal değişmelere neden olabilmektedir. Ayrıca ilacın farmakokinetiğinde bir değişiklik olmaksızın, reseptörlerin modifikasyonuna bağlı olarak ilaca karşı farklı yanıt gelişebilir. **Farmakogenetik** ilaç kinetiğinin ve ilaçlara hastaların verdiği yanıtın genetik yapıya göre **bireyler** ve **etnik gruplar arasında** değişme si ile uğraşan bir bilim dalıdır. Son yıllarda insan genomu projesi çerçevesinde yapılan çalışmalar sonucu farmakogenetiğin kapsamı daha da genişleyerek yeni bir dal olan **farmakogenomik** ortaya çıkmıştır. Farmakogenomik tüm insan genleri, onların ürünleri, işlevleri ve ekspresyonlarındaki bireylerarası ve bireyiçi farklılığın sistematik olarak belirlenmesini inceleyen bir bilim dalıdır. Farmakogenetik çalışmalarda genellikle tek bir gendeki farklılıklar incelenir, buna karşın farmakogenomik çalışmalarda çok sayıda gendeki farklılıkları incelenir ABD'de yapılan İnsan Genomu Projesi çerçevesinde Genomun ayrıntılı yapısının incelenmesi ile 30 000'den fazla genin ve 2.5 milyondan fazla SNP'nin (tek nükleotid polimorfizmi "single nucleotide polymorphism") haritası çıkarılmıştır. Haritalanan SNP'lerden 200-500 bin kadarının protein şifresinden sorumlu eksonların yapısında olduğu kestirilmiştir. Diğerleri kodlama yapmayan promoter ve intron bölgelerinde bulunmaktadır.

Bireylerarası değişkenlikte genetik ve çevresel faktörlerin katkısının değerlendirilmesi: Bir insan topluluğunda (aile, bir köy halkı veya bir özne grubu gibi) bir ilaçla ilgili farmakokinetik durum veya farmakodinamik reaksiyon genel popülasyondaki olağan durumdan veya reaksiyondan farklı ise, bunun mutlaka bireylerarası ya da interetnik genetik yapı farkından olması gerekmez. O topluluktaki **çevresel faktörler** de olağan-dışı durumdan sorumlu olabilirler. Bu iki olasılığı birbirinden ayırt etmenin en inandırıcı yöntemi, ilaçla ilgili olarak gözlenen durumu (örneğin bir ilacın yarılanma ömründeki uzama veya kısalma gibi), **tek yumurta ikizlerinden** (eş-ikizler) ve **çift yumurta ikizlerinden** (kardeş ikizler) oluşan iki ayrı özne grubunda kantitatif olarak karşılaştırmalı bir şekilde incelemektir.

İkiz incelemelerinde ölçülen parametre genetik yapıdaki değişikliklere bağlı ise tek yumurta ikizlerinden her birinde iki kardeş arasındaki fark çok küçüktür. Çünkü bu tür ikizlerde iki kardeşin genlerinin hepsi aynıdır. Çift yumurta ikizlerinde ise genlerin yaklaşık %50'si aynıdır ve kardeşler arasındaki farklar oldukça fazladır. Eğer incelenen parametre çevresel faktörlerle ilgili ise tek yumurta ikizlerinde farklı çevrelerde yaşayan kardeşler arasındaki ölçüm farkları çift yumurta ikizlerinde olduğu gibi görece yüksek bulunur. Bu incelemelerin bulguları her iki grupta ikiz kardeşler arasındaki farkların ortalaması üzerinden değerlendirilebilir. Bu verilerin değerlendirilmesinde kullanılan **kalıtım katsayısına** Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 392).

İlaçla ilgili fonksiyonel önemli moleküllerin ve olayların genetik kontrolü **monojenik veya polijenik** şekilde yapılır. Monojenik kontrolde, bir kromozomda belirli tek bir lokusta yerleşmiş alel genler tarafından kontrol söz konusudur. Bu durumda fenotipik karakterin kantitatif değerinin, popülasyon içindeki bireylerde dağılımına ilişkin eğri, özel deyimiyle **sıklık dağılım histogramı**, birden fazla doruk (mod) gösterir. Buna **polimodal dağılım** denir. Polimodal dağılımın en basit şekli **bimodal** dağılımdır; **bimodal** dağılım gösteren bir karakter tek bir lokustaki iki **alel gen** tarafından kontrol edilir ve genellikle iki fenotip şeklinde ortaya çıkar. Polijenik (daha doğru bir deyimle çok lokuslu) kontrolde ise olay, birden fazla lokusta yerleşmiş alelik genler tarafından kontrol edilir ve her bir lokustaki dominant gen fenotipik karakterin oluşmasına kuvantal katkıda bulunur, bu karakterin değeri (derecesi) kuvantumların toplamına bağlıdır. Söz konusu değerin bireyler arasında dağılımı kesintisizdir. Bu nedenle popülasyon içinde böyle bir fenotipik karakterin çeşitli derecelerinin dağılımı, tıpkı boy ve kan basıncı dağılım eğrisinde olduğu gibi, **ünimodal** bir eğriye (Gauss eğrisine) uyar.

Eğer ilaçla ilgili fenotipik karakteri düzenleyen gen çifti veya çiftleri, X ya da Y kromozomu üzerinde yerleşmişse bu karakter **sekse-bağlı katılım** gösterir, eğer insanda bunlar dışında kalan diğer 22 çift kromozomda yerleşmişse **otozomal kalıtım** söz konusudur.

Belirli bir lokusta bulunan ve belirli bir fenotipi kontrol eden genlerin yani allellerin ikiden fazla tipi bulunabilir (örneğin plazma psödokolinesterazı fenotipini en az dört alel türü kontrol eder). Belirli bir lokustaki gen çiftini oluşturan aleller birbirinin aynı ise, kişi bu gen (alel) ve onun temsil ettiği fenotipik karakter bakımından **homozigot**tur. Bir alelin temsil ettiği fenotipik karakter, homozigot bireyler yanında **heterozigot** olanlarda da ortaya çıkıyorsa dominant alel (ve dominant kalıtım)'dan söz edilir; bu durumda diğer alelin (resesif alel) temsil ettiği fenotip, sadece resesif homozigot bireylerde ortaya çıkar. Bazen hem dominant ve hem de resesif alel fenotipe katkıda bulunur (ko-dominant kalıtım).

Farmakogenetik araştırmalarda genetik değişikliklerin fonksiyonel sonuçlarının incelendiği çalışmaların yanısıra, fenotipik bir özelliğin aday genlerle ilişkilendirildiği *asosiasyon* çalışmaları da sık yapılır. Asosiasyon çalışmaların-

da terapötik veya advers ilaç yanıtları ile polimorfik aleller arasındaki ilişki incelenir.

İnsanda ilaç yanıtı değişkenliğiyle ilişkili DNA dizi farklılıkları esas olarak iki tipte olabilir. Bunlardan ilk grup, tek nükleotid polimorfizmleri (single nucleotide polymorphism, SNP) olarak adlandırılır. SNP'ler popülasyonda %1 veya daha fazla sıklıkta bulunan tek baz varyasyonlarıdır. İkinci grupta ise insersiyonlar ve delesyonlar ("indel"ler) yer alır. SNP'ler insan genomunda her 300 ile 1000 nükleotidde bir gözlenir ve bunların bazıları ilaç yanıtındaki değişkenlik ile ilişkilidir. Kodlama bölgelerindeki SNP'ler cSNP olarak adlandırılır. Kodondaki nükleotid değişimi amino asit değişmesine de yol açıyorsa bu tür bir değişme nonsinonim (missens ya da yanlış anlamlı) değişiklik olarak adlandırılır. Buna karşın, DNA dizi değşmesine rağmen kodlanan amino asit değişmiyorsa sinonim (sens ya da eş anlamlı) bir değişmeden söz edilir. Dur kodonu oluşturan baz çifti değişimleri *nonsens (anlamsız)* mutasyon olarak tanımlanır. Kodlama bölgeleri dışındaki polimorfizmler, promoter (körükleyici) veya zenginleştirici (fazlalaştırıcı/enhancer) bölgelerde, intronlar içinde ya da genler arasındaki bölgelerde bulunabilir. Ekzon-intron sınırında bulunan intron polimorfizmleri mRNA kırpılmasını (splicing) değiştirerek protein yapısını etkileyebilir. Körük veya zenginleştirici bölge SNP'leri ise gen transkripsiyonunu artırabilir veya azaltabilir.

Genetik polimorfizmler nedensel etkileri açısından da iki gruba ayrılabilir. Polimorfizmlerin bir kısmı, doğrudan fenotipi oluşturan *nedensel (causative)* polimorfizmlerdir. Bir nedensel SNP, amino asiti değiştirerek protein fonksiyonunu azaltabilir veya tümden ortadan kaldırabilir. İkinci tür polimorfizmler ise ilgili proteinin işlevinde kendi başlarına bir değişiklik yapmazlar, fakat bu polimorfizmler fonksiyon değişikliği yapan bir başka genomik varyasyon ile ilişkili olabilir.

Haplotip, bir lokusta bulunan ve birlikte taşınan farklı alellerin bir kombinasyonu olarak tanımlanabilir. Haplotip, bir gen için var olan varyantların her kromozom üzerinde birlikte nasıl bulunduğunu gösterir. Örneğin, çoklu ilaç direnci proteini olan P-glikoproteini kodlayan *ABCB1* üzerindeki iki SNP'den biri 3421. pozisyonda T ile A'nın, diğeri ise 3435. pozisyonda C ile T'nin yer değiştirdiği polimorfizmlerdir. Bu durumda, olası haplotipler $T_{3421}C_{3435}$, $T_{3421}T_{3435}$, $A_{3421}C_{3435}$, ve $A_{3421}T_{3435}$ şeklinde belirlenir. Bazı durumlarda, tek başlarına varyantlar veya aleller bazen de haplotip şeklindeki birliktelikler fonksiyonel olarak önemli olur ve ilaç yanıtını değiştirebilir.

İnaktive edici enzim polimorfizminin incelenmesi: Fenotipin belirlenmesi amacıyla öznelere belirteç ("prob") ilaç, genellikle ağız yolundan verilerek polimorfizm gösteren enzimin ürünü olan metabolitin miktarı ve total ilaç miktarına oranı, genellikle idrarda (bazen plazmada) kimyasal analizler yapılarak saptanır (bkz. 8. Baskı, 1. Cilt, s.149). Genotip ise genellikle öznenin lökosit DNA'sının izolasyonunu takiben polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve restriksiyon enzimleri kullanılarak elektroforezde saptanır. Son yıllarda restriksiyon enzimlerine alternatif olarak fluoresans belirteç ile işaretleme yöntemleri de kullanılmaktadır (örneğin; microarray ve Taq-Man).

GENETİK FAKTÖRLERE BAĞLI ETKİ DEĞİŞİKLİĞİNİN ÜÇ ANA TÜRÜ

Genetik durumlar bazı ilaçların, yukarıda kısaca değinildiği gibi, farmakokinetiğini ve/veya farmakodinamiğini etkiler ve monojenik geçiş gösterir. İlaç etkisinin bireyler arasında değişiklik göstermesine yol açan bu durumların bir kısmı **polimorfizmler**, bir kısmı da **nadir fenotipler** şeklinde tanımlanır. Genetik polimorfizm, normal popülasyonda en az iki fenotipin bulunduğu ve fenotiplerden birisinin frekansının %1'den fazla olduğu monojenik bir özelliktir; bu, genetik polimorfizmin dar anlamda bir tanımıdır.

İlaç etkisinin genetik polimorfizme göre değişiklik göstermesi ile ilgili başlıca aşağıda sayılan iki durum ayırt edilir. Ayrıca ilaç etkileşmesi (enzim indüksiyona ve inhibisyona yatkınlık) bağlamında da genetik değişkenlik olur; bu konuya aşağıda ayrıca değinilmiştir.

I. İLAÇ FARMAKOKİNETİĞİNDE GENETİK FAKTÖRLERE BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER

İlaç metabolize edici enzimlerin genetik polimorfizmi

İlacın eliminasyon hızının genetik yapıya göre değişmesinin ana nedeni, ilaç metabolizmasında rol alan **enzimlerin sentez hızının ve/veya niteliğinin genetik polimorfizm** göstermesidir. Enzim polimorfizmi, o enzimi sentez ettiren genin noksan veya inaktif olması şeklindeyse bu enzim üzerinden olan ilaç metabolizması meydana gelmez. Eğer enzim azalmış olarak kısmen sentez ediliyorsa metabolizma hızı azalmıştır. Diğer bir durum genetik polimorfizmin sentez hızına dokunmaksızın sentez edilen enzimde fonksiyonel bozukluğa yol açmasıdır; bu durumda ilacın substrata özgüllüğü değişir. İlaçların metabolizmasından sorumlu olan enzimlerin sentezinin veya yapısının bozulmuş olduğu fenotipe **yavaş metabolizör**, normal olduğu fenotipe ise **hızlı metabolizör** adı verilir. Yavaş metabolizörlerde ilaç eliminasyon hızı azalır, genellikle ilacın etkisi şiddetlenir ve toksik belirtiler ortaya çıkabilir. Bazen de gen duplikasyonu sonucu enzim aşırı miktarda oluşur ve substrat ilacın yıkılması çok hızlanır; bu özelliği gösteren bireylere **çok hızlı metabolizör** denilir.

İlacın polimorf enzim varyantı ile metabolizma hızının azalması genellikle etkinin şiddetlenmesi ve toksik belirtilerin ortaya çıkması ile sonuçlanır. Bunun örnekleri aşağıda belirtilmiştir.

Asetilasyon polimorfizmi: İzoniazid, hidralazin, prokainamid, fenelzin, sulfonamidler ve diğer bazı ilaçlar karaciğerde **N-asetiltransferaz 2 (NAT-2)** enzimi tarafından asetillenmek suretiyle inaktive edilirler. Bu enzim indüklenmeyen bir enzimdir. Bazı kimselerde genetik polimorfizm nedeniyle karaciğer hücrelerinde enzimin miktarı azalmıştır; fakat enzim tipi veya substrata afinitesi değişmemiştir. Bu kimselere farmakokinetik deyimiyle **yavaş asetilleyiciler** denilir. Onlar- söz konusu ilaçları aldıklarında ilacın plazma düzeyi, normal (hızlı asetilleyici) kimselerde olduğundan daha yüksek olur; bu, eliminasyon yarılanma ömründeki uzamaya bağlıdır. Yavaş asetilleyicilerde izoniazid'e bağlı periferik nöropati ve SLE, hızlı asetilleyicilerde ise hepatotoksik yan tesir daha sık görülür. Hızlı asetilleyicilerde izoniazidin tüberküloza karşı etkinliği azalır. Boyar maddelerle uğraşan kimselerde mesane kanseri yavaş asetilleyicilerde daha sık ortaya çıkar.

Yavaş asetilleyici fenotipi NAT-2 genindeki inaktive edici mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. Yavaş metabolizörlerin NAT-2 geninde 190, 191, 282, 341, 411, 481, 590, 803,834, 838, 845 ve 857 sayılı pozisyonlardaki nükleotid sübstitüsyonları sonucu oluşan mutasyonların varlığı bildirilmiştir. Bu mutasyonları içeren halen 50'den fazla alelik varyant bildirilmiştir. Bireyler bu mutasyonların kombinasyonlarına göre genotipleme ile de yavaş ve hızlı asetilleyici olarak sınıflandırılabilir.

Hızlı asetilleyici geni dominant kalıtım gösterir; hızlı asetilleyici bireyler, bu gen bakımından homozigot olanlar ve heterozigotlardır. Bu tür farmakogenetik karakter, popülasyonda **bimodal dağılım** gösterir. Türkiye'de yavaş asetilleyici oranı yaklaşık % 60'tır. ABD. ve Avrupa ülkelerinde nüfusun yaklaşık yarısı (İngiltere'de % 45'i, ABD'de % 45-65'i) yavaş asetilleyicidir. Mısırda yavaş asetilleyicilerin oranı yaklaşık % 80'dir. Eskimolarda % 5-10, Japonlarda ise yavaş asetilleyiciler %10'dan düşük bir orandadır.

CYP2D6 polimorfizmi: CYP2D6 türü sitokrom P450 enzimi kardiyovasküler ve psikiyatrik hastalıklarda ve diğer bazı hastalıklarda tedavi için kullanılan çok sayıda ilacı oksidasyon suretiyle inaktive eder (bkz. Tablo 5.4). Söz konusu polimorfizm ilk kez, **debrizokin** adlı guanidin türevi antihipertansif ilacın etkilerine duyarlığın bireyler arasında ileri derecede değişkenlik gösterdiğinin bulunması üzerine yapılan kinetik incelemeler sonucu ortaya çıkarılmıştır. Bu ilaç adı geçen enzim (diğer adıyla debrizokin hidroksilaz) tarafından 4-hidroksidebrizokine oksidlenir. Bu tür polimorfizmi incelemek için **dekstrometorfan** ve **spartein** de test maddesi olarak kullanılabilir. Bu tür genetik polimorfizm otozomal resesif kalıtım gösterir. Bozkurt ve diğ. (1993)'ün, 323 özne üzerinde bir TUBİTAK projesi çerçevesinde yaptığı geniş çaplı bir incelemede Türk popülasyonunda debrizokini yavaş metabolize edenlerin (hidroksilleyenlerin) oranı % 3.4 olarak bulunmuştur. Avrupa ve Amerikanın bazı ülkelerinde yapılan incelemeler beyazların % 7-9'unun bu ilaçları yavaş inaktive ettiklerini ortaya koymuştur; bu oran Mısır'da % 2 ve Çinlilerde % 0.7 olarak bulunmuştur.

CYP2D6 enzimi esas olarak karaciğerde bulunur. Sözü edilen gen 22 sayılı kromozom içinde yerleşmiştir. Debrizokini yavaş metabolize edenlerin genomik DNA'sı üzerinde yapılan DNA ardışımlama (sequencing) incelemeleri, yavaş metabolize edici fenotipinden, mutasyona uğramış en az 80 alelik varyantın sorumlu olduğunu göstermiştir. *CYP2D6*3, CYP2D6*4,* ve *CYP2D6*6* alleleri için homozigot olan bireylerde enzim inaktiftir. *CYP2D6*10* ve *CYP2D6*41* aleller için homozigot olan kişilerde enzim aktivitesi azalmıştır. CYP2D6*5 varyantında ise gen mevcut değildir.

Bir diğer durum **gen duplikasyonu** veya **amplifikasyonu**dur. Bunlarda, alellerin normal (yaban, "wild") CYP2D6*1 tipinin yanında onun bir veya daha fazla kopyası bulunur ve **çok hızlı metabolizör** ("ultrarapid metabolizer") durumu ortaya çıkar. Çok-hızlı metabolize edici bireylerde CYP2D6 enzimi ile metabolize olan ilaçların etkinliği azalır. Avrupa toplumlarında CYP2D6 gen duplikasyon frekansı % 2-3 olarak bulunmuştur. Bu oran Etopya'da % 29, Suudi Arabistan'da % 21 ve Türkiye'de yaklaşık % 9'dir (Aynacıoğlu ve diğ., 1999).

Bir antiaritmik ilaç olan **kinidin**, CYP2D6 enzimini terapötik dozlarda belirgin şekilde inhibe eder ve bu ilacı alan hızlı metabolize edici bireyler ilaç vücutta olduğu sürece, Tablo 5.4'te substrat gösterilen ilaçlara karşı yavaş metabolize edici imişler gibi davranırlar. Paroksetin de güçlü bir inhibitördür. Diğer inhibitörler Tablo 5.4'te gösterilmiştir.

CYP2D6 polimorfizminin klinik yönden önemi'nin boyutu, bu enzim ile yapılan biyoinaktivasyonun (veya ön ilaçlar için biyoaktivasyonun), o ilacı etkileyen bütün enzimlerin yaptığı toplam biyoinaktivasyon (veya biyoaktivasyon) olayları içindeki payına bağlıdır. Örneğin adı geçen enzim, çok sayıda beta-adrenerjik reseptör blokörünün inaktivasyonuna katkıda bulunur; fakat katkı payı, propranolol dahil birçok beta-blokörün inaktivasyonunda rol oynayan diğer enzim yolaklarının katkısı yanında küçük kalır. Öte yandan halen kullanılan iki beta-blokörün (**metoprolol ve timolol**) inaktivasyonunda, CYP2D6 enziminin katkısı fazladır. Bundan dolayı, bu iki ilacın belirli bir dozu, yavaş metabolize edenlerde daha yüksek plazma konsantrasyonu oluşturur, kalp üzerinde daha belirgin ve daha uzun süren depresan etki yapar ve daha fazla yan tesir meydana getirebilir. Bu kural, **diğer enzimlerle ilgili genetik polimorfizmin,** ilaç metabolizmasını bozmasının boyutu ve klinik önemi bakımından da geçerlidir.

Propafenon adlı antiaritmik ilacın, nöroleptik ilaçlar olan tioridazin ve perfenazin'in ve öksürük kesici bir ilaç olan dekstrometorfan'ın yavaş metabolize edicilerde daha yüksek plazma konsantrasyonu ve daha fazla yan tesir yaptığı bulunmuştur. Fenformin adlı oral antidiyabetik ilaç bazı kimselerde ağır laktik asidoz yaptığı için ve perheksilin adlı antianginal ilaç ciddi hepatotoksisite ve periferik nöropati yaptığı için çok yıllar önce terk edilmiştir; daha sonra bu yan tesirlerin oluştuğu hastaların çoğunun CYP2D6 bakımından yavaş metabolize edici oldukları anlaşılmıştır. Öte yandan CYP2D6 ile karaciğerde, daha etkin bir madde olan morfine dönüşerek analjezik etki yapan kodein'in bu etkisi yavaş metabolize edicilerde azalmıştır veya hiç ortaya çıkmaz. Adı geçen enzim, enkainid adlı antiaritmik ilacın biyoaktivasyonunda da rol oynar. Bu ilacın O-desmetilenkainid (ODE) metaboliti ana bileşiğe göre 10 kez daha güçlü etkinlik gösterir. Bu nedenle yavaş metabolize edicilerde bu ilacın terapötik etkinliği daha zayıf olur. Benzer şekilde tamoksifen adlı ilaç güçlü antieströjenik etkisi olan metaboliti endoksifene adı geçen enzim tarafından dönüştürülür. CYP2D6 yavaş metabolizörü olan meme kanserli hastalarda tamoksifen aktif metabolitine dönüşemeyeceği için, etkinliği azalır.

CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçların tekrarlanan dozlarda bir süre alınmaları sonucu meydana gelen plazma plato düzeyleri bireyler arasında büyük fark gösterir; örneğin imipramin ve benzeri ilaçlarla tedavi edilen depresif psikiyatri hastalarında bireyler arasında bu bakımdan 50 kezlik bir fark bulunmuştur yani en yüksek düzey gösteren bireyle en düşük düzey gösterenin plazmadaki ilaç konsantrasyonu arasında 50:1 oranı bulunmuştur. Yavaş metabolize edicilerde imipramin'in ve onun aktif metaboliti olan desipramin'in inaktif metabolitleri olan 2-OH türevlerine dönüşümleri (bkz. 63. Konu) azaldığı için bu iki ilacın antidepresan terapötik etkinliği ve toksisitesi artar.

Yavaş metabolizörlerin çevresel toksinlere duyarlığı da farklı olur. Şöyle ki: i) Bunlar aflatoksin'in karsinojenik etkisine daha az duyarlıdırlar; çünkü bu madde karaciğerde oksitlendiğinde inaktive değil, aktive edilir. ii) Nijeryalılar'da olasılıkla çevresel toksinlere bağlı olan endemik primer karaciğer kanseri yavaş metabolizör olanlarda daha seyrek görülür.

CYP2C19 polimorfizmi: S-mefenitoin'in hidroksilasyonu **CYP2C19** enzimi tarafından yapılır. Çeşitli toplumlarda, etnik kaynak farkına bağlı olarak öznelerin % 2-23'ünün S-mefenitoin'i hidroksilleyemediği saptanmıştır. Sözü edilen fenotip doğu Asya ırklarında, beyaz ırka göre daha yüksek oranda bulunur; örneğin Japonlarda % 18-23

* Debrizokin polimorfizmini göstermek için yapılan testte bireylere ağızdan 10 mg ilaç verilir ve 8 saat toplanan idrardaki "değişmemiş debrizokin/4-hidroksi metaboliti" oranı ölçülür. 15-2000 değeri kişinin çok yavaş inaktivatör olduğunu 0.1-10 oranı ise yeterli hızda inaktive ettiğini gösterir.

oranındadır. Türk popülasyonunda % 0.9-3 oranında bulunmuştur. CYP2C19 geninin bugüne kadar 25 tane mutasyonu saptanmıştır. Uzun süreli mefenitoin tedavisi gören epilepsili hastalarda görülen bazı ciddi yan tesirlerin S-mefenitoin'in hidroksillenmesindeki gen defekti ile ilişkili olması olasıdır. Aynı enzim, **heksobarbital, mefobarbital ve proton pompası** inhibitörlerinin hidroksilasyonu, diazepam'ın N-demetilasyonu ve böylece oluşan demetildiazepamın hidroksilasyonu ve bir sıtma ilacı olan proguanil'in aktif şekli olan sikloguanil'e dönüşümü gibi oksidasyon olaylarını da katalize eder. Ayrıca imipramin'in N-demetilasyon sonucu aktif desipramin metabolitine dönüşümüne katkıda bulunan enzimlerden biridir. CYP2C19 polimorfizminin omeprazol gibi proton pompası inhibitörlerinin farmakokinetiğini ve farmakodinamik etkilerini değiştirdiği gösterilmiştir. Bir diğer durum **CYP2C*17** aleli için homozigot olan bireylerde **CYP2C19** gen transkripsiyonunun çok fazla artmasıdır. Bu bireyler çok hızlı metabolizor olarak tanımlanır. Çok hızlı metabolizörlerde mefenitoin, omeprazol ve vorikonazolün metabolizması hızlanır ve etkinliği azalır.

CYP2C9 polimorfizmi: CYP2C alt-familyası ile ilgili olarak tanımlanan bir diğer polimorfizm **tolbutamid** adlı oral antidiyabetik ilacın ve bir oral antikoagülan olan varfarin'in (S-stereoizomeri'nin) **hidroksillenmesinin polimorfizmi**dir. Bu olay **CYP2C9** enzimi sentezinin bireylerarası değişkenliğine bağlıdır. *CYP2C9* geninin *34* varyant aleli tanımlanmıştır. Beyaz ırkta CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 frekanslarının sırasıyla %11 ve %7 olduğu saptanmıştır. Diğer varyantlar özellikle Afrika ve Uzak Doğu toplumlarında bulunmuştur. Adı geçen sitokrom P450 enzimi yukardakilerden başka fenitoin ve glipizid gibi yaygın olarak kullanılan ve terapötik penceresi dar olan ilaçları inaktive eder. Ayrıca losartan, diklofenak ve bir çok nonsteroidal antiinflamatuvar ilacın metabolizmasından sorumludur. Tolbutamidin eliminasyon yarılanma ömrünün geniş bir aralıkta (3-25 saat arasında) değişme gösterdiği saptanmıştır. Bu ilacın potansiyel kardiyotoksik etkisinin ve bazı bireylerde yaptığı ağır hipoglisemi krizinin yavaş inaktive edicilerde oluşması olasıdır. CYP2C9 polimorfizmi varfarin tedavisi sırasında görülebilen hemorajinin risk faktörlerinden biridir.

Varfarin vitamin K epoksit redüktaz (VKORC1) enzimini inhibe ederek vitamin K epoksitten vitamin K oluşumunu azaltır. VKORC1 genindeki (özellikle -1639G>A) tek nükleotid polimorfizmleri varfarin doz gereksinimde azalmaya neden olur. Yapılan çalışmalar varfarin dozundaki varyasyonun yaklaşık %30'u sadece VKORC1 genindeki ve varfarin dozundaki varyasyonun yaklaşık %40'ı ise VKORC1 ve CYP2C9 genlerindeki varyasyona bağlı olduğunu göstermiştir.

CYP2C8 polimorfizmi: CYP2C alt-familyası enzimlerinden olan CYP2C8 de genetik polimorfizm gösterir. CYP2C8 geninin 14 varyant aleli tanımlanmıştır. CYP2C8*3 aleli esas olarak beyazlarda görülür ve frekansı %132dür. Repaglinid, rosiglitazon, troglitazon, pioglitazon, paklitaksel, all-trans retinoik asit, amodiakin, klorokin, amiodaron ve dapson CYP2C8 enzimi ile metabolize edilir.

CYP2A6 polimorfizmi: CYP2A6 (kumarin 7-hidroksilaz) nikotin metabolizmasından sorumlu olan enzimlerden biridir. Ayrıca trombosit aktive eden faktör reseptör antagonisti SM-12502'inin metabolizmasından sorumlu olan ana yolaktır. Bu enzim nitrozaminler ve aflatoksin B1 gibi prokarsinojenlerin aktivasyonuna ve metoksifluran, halotan, valproik asit ve disulfiram gibi klinikte kullanılan çeşitli ilaçların metabolizmasına da katkıda bulunur. *CYP2A6* geninin polimorfizmi nedeniyle CYP2A6 düzeyi ve aktivitesi bireylerarası ve interetnik farklılıklar gösterir. *CYP2A6*'nın 34 varyant aleli tanımlanmıştır. Yavaş metabolizör frekansı Avrupalı toplumlarda düşük olmasına karşın Asyalı toplumlarda bu oranın yüksek olduğu, örneğin, gen delesyonu frekansının % 15-20 olduğu gösterilmiştir. CYP2A6 enziminin nikotin metabolizmasındaki önemi nedeniyle, CYP2A6 genotipinin sigara içme davranışında ve akciğer kanserine yatkınlıkta katkısı olabileceği ileri sürülmüştür.

CYP1A2 polimorfizmi: Kafein'in ve fenasetin'in O-deetilasyonundan sorumlu **CYP1A2** enziminin incelenen İngiliz popülasyonunun yaklaşık %10'unda eksik olduğu bulunmuştur. Kafeini, belirteç ilaç olarak kullanmak suretiyle daha sonra yapılan incelemelerde kafein metabolizma hızının trimodal dağılım gösterdiği (yavaş, orta ve hızlı metabolize ediciler) ve çeşitli etnik gruplarda yavaş metabolize edici oranının %12-13 olduğu saptanmıştır. CYP1A2 geninin 16 tane mutant varyantı belirlenmiştir.

CYP2B6 polimorfizmi: Önce ilaç metabolizmasında katkısını olmadığı düşünülen bu enzimin, son zamanlarda siklofosfamid, ifosfamid, efavirenz ve nevirapin metabolizmasında önemli yeri olduğu gösterilmiştir. CYP2B6 enziminin 29 varyant olduğu belirlenmiştir. Bunlardan çeşitli toplumlarda en sık görülen varyantı *CYP2B6*6*'dır ve frekansı %20'dir. Zencilerde daha daha sık görülen *CYP2B6*16* and *CYP2B6*18* varyantlarının frekansının ise %7-9 olduğu saptanmıştır. CYP2B6 polimorfizminin klinik önemi halen belirlenmemiştir.

CYP3A polimorfizmi: İlaçların metabolizmasında önemli bir yer tutan (bak Tablo 5.4) **CYP3A** alt-familyasında 4 enzim vardır. Bunlardan **CYP3A4** için 19 ve **CYP3A5** için 10 varyant alel belirlenmiştir. Ancak işlevsel önemleri konusunda yeterli çalışma yoktur.

Dihidropirimidin dehidrojenaz polimorfizmi: Dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) 5-fluorourasilin (%-FU) %80'den fazlasını inaktif dihidrourasile dönüştürür. DPD enzimi aktivitesinin azaldığı hastalarda 5-FU'e bağlı ciddi yan tesirler oluşur.

Alkole bağlı reaksiyonlar: Etanolun metabolizma hızının genetik özelliğe bağlı olarak bireyler arasında değişkenlik gösterdiği, ikizlerde yapılan incelemelerle kanıtlanmıştır. Bu nedenle **ilk kez alkol kullananların** alkole duyarlığı farklılık gösterir; kullanma süresi uzayınca farklılık azalır. Duyarlık farkı, alkolü inaktive eden dehidrojenazların en önemlisi olan **hepatik alkol dehidrojenazın** alkolü hızlı ve yavaş yıkan farklı alelik şekillerinin bulunmasından ileri gelir. ABD'de yapılan incelemeler beyazların yaklaşık %90'ının karaciğerinde bulunan alkol dehidrojenazın, in vitro deneylerde etanolu yavaş metabolize eden şekilde olduğunu, oysaki Doğu Asya kaynaklıların (Çin ve Japonlar asıllılar gibi) %90'mda etanolu hızlı metabolize eden şekil bulunduğunu göstermiştir. Ancak in vivo durumda, kompanse edici faktörler nedeniyle, etanolun dehidrojenasyonla asetaldehide dönüşme hızı bakımından in vitro bulunana göre daha az fark vardır. Etanol metabolizması ile ilgili diğer bir polimorfizm ve ırksal farklılık çeşidi, asetaldehidi inaktive eden **aldehid dehidrojenaz** bakımındandır. Japonlar'da, diğer Doğu Asya ırklarında ve Amerika kızılderililerinde, alkol alındığında yüzde ve boyunda hemen başlayan kızarıklık oluşur; bunlar asetaldehidi daha yavaş yıkarlar; fakat alkolden, daha hızlı bir şekilde asetaldehid oluştururlar. Söz konusu kimseler alkol aldıklarında başlangıçta, kanda asetaldehid birikir, ciltteki kızarmaya ve asetaldehid sendromunun (bkz.

61. Konu) diğer belirtilerine neden olur. Daha sonra NADPP+/NADPH oranmda değişme olması sonucu (bkz. 61. Konu) alkolün asetaldehide dönüşümü yavaşlar ve kızarma geçer.

Genetik özellikle ilgili olarak oluşan diğer bir reaksiyon, klorpropamid, metronidazol ve az sayıdaki diğer ilaçları almakta olan kimselerden bazılarının, alkol aldıklarında yüzde kızarma ve diğer bazı asetaldehid sendromu belirtileri ile kendini gösteren, fakat hafif seyreden bir reaksiyon göstermeleridir. Bu etkileşme otozomal dominant kalıtım gösterir. Böyle kimselerde aldehid dehidrojenaz enziminin, asetaldehidi yavaş inaktive eden tipte olduğu saptanmıştır. Söz konusu ilaçlar bu enzimi hafif inhibe ederler; yavaş inaktivatör bireylerde bu kadarlık bir inhibisyon bile hafif asetaldehid reaksiyonu oluşturmaya yeterlidir.

Tiopurin S-metiltransferaz polimorfizmi: Tiopurin S-metil transferaz (TPMT) enzimi, 6-merkaptopurin ve tioguanin gibi tiopurinleri S-metilasyonla inaktif metabolitlerine dönüştürür. *TPMT* geni genetik polimorfizm gösterir. Alyuvarlarda ölçülen TPMT etkinliğinin popülasyonda trimodal dağılım gösterdiği saptanmıştır. Otozomal resesif kalıtım gösteren TPMT yetersizliğinin görülüş sıklığı 300'de 1'dir. Bireylerin yaklaşık % 10'unda orta derecede enzim etkinliği vardır. En az 8 *TPMT* varyant alleli saptanmıştır. *TPMT*2, TPMT*3A*, ve *TPMT*3C* alleleri orta ve düşük enzim aktiviteli olguların %90'dan fazlasını oluşturur. İki inaktif *TPMT* aleli taşıyan bireylerin frekansı beyaz toplumlarda %0.03'dür. Enzim yetmezliği olan hastalara normal dozlarda tiopurinler verilirse, tioguanin nükleotidler hematopoetik dokularda birikir ve şiddetli hematopoetik toksisite gözlenir. Ayrıca TPMT yetmezliği olan akut lenfoblastik lösemili hastalarda sekonder kanser olasılığı daha fazladır.

Akatalazia: Eritrositlerde ve dokuda bulunan katalaz enziminin ileri derecede azalması (normalin %1'ine inmesi) durumudur. Bunlarda yaraya oksijenli su uygulandığında içindeki H_2O_2'den oksijen çıkmayacağı için köpürme olmaz. Daha çok Japonya ve İsviçre'de görülen, bu ülkelerin bazı bölgelerinde nüfusun %1'inde saptanmış olan bir bozukluktur. Otozomal resesif kalıtım gösterir, sadece homozigotlarda ortaya çıkar.

Paraoksonaz polimorfizmi: Paraokson ve diğer bazı organofosfatların paraoksonazla inaktivasyonu beyaz ırkta bireylerin % 41-53'ünde, zencilerin % 0-26'sında ve doğu Asya ırklarında bireylerin % 10-2O'sinde yavaş bulunmuştur.

Glüküronozil transferaz (UGT-1A1) polimorfizmi: UGT-1A1 bilirubin eliminasyonunda hız kısıtlayıcı enzimdir. UGT-1A1 genindeki bozukluklar konjüge-olmayan hiperbilirubinemiye neden olabilir Gilbert sendromu hastalarında hepatik glüküronidasyon aktivitesi %70 azalmaktadır Bu azalma *UGT-1A1* geninin promoter bölgesindeki TATA kutusunda timin-adenin nükleotidlerinden oluşan TA dizisinin 6 kez yerine, 7 veya 8 kez tekrarlanmasından kaynaklanmaktadır. Daha nadir görülen **Grigler-Najjar sendromu** da *UGT-1A1* geni mutasyonlarına bağlı olarak gelişir.

Bu sendromların geliştiği kişilerde çeşitli ilaçların etkinlik ve toksisitesi artabilir. Örneğin irinotekan karboksilesteraz ile aktif metaboliti SN38'e dönüşür. UGT-1A1 enzimi ise SN38'i inaktif formuna konjuge eder. Hastaların %12-16'sı TA7/TA7 (*UGT1A1*28*) genotipi için homozigottur ve bu bireyler irinotekan uygulamasından sonra lökopeni ve diyare olma olasılığı daha fazladır.

Glutatyon S-transferaz (GST) polimorfizmi: Karaciğerde ve eritrositlerde bulunan GST-teta'nın polimorfizmi Türk toplumunda eritrositler üzerinden fenotipleme yapmak suretiyle incelenmiş ve %14 oranında enzim yokluğu belirlenmiştir (İşcan ve diğ., 2000). Bu ve diğer GST familyaları, çeşitli substratların, kükürt atomları üzerinden glutatyonla konjügasyonunu sağlar. Enzimin bulunmayışı, glutatyonla konjügasyon yapılamamasına yol açar.

Flavin monooksijenaz (FMO)-3 polimorfizmi: Karaciğerde bulunan ve CYP enzimlerine kıyasla minör bir enzim sayılan flavin monooksijenazın 5 tipi vardır. Bunlardan FMO-3 tipi ilaçların amin gruplarının N-oksidasyonunu katalize eder. Çok değişik mutasyonlara bağlı polimorfizm gösterir; bunun fenotipe yansıması enzim etkinliğinin bireylerde değişik derecede azalmasına yol açar. Diyetle alınan **trimetilamin**'in oksitlenmeden vücutta birikmesi, dış salgı bezleri ve böbreklerden aşırı salgılanması sonucu nefes, ter ve idrarda bozuk balık kokusu oluşur. Bu olaya **bozuk balık kokusu sendromu** ("fish malodour syndrome")denilir. Ayrıca vücutta monohaloalkilaminlerin (metilklorür gibi), yeterince inaktive edilememesi sonucu toksisiteleri artar.

KOMT enziminin polimorfizmi: Alyuvarlar, akciğerler ve böbreklerdeki KOMT (katekol-O-metiltransferaz) etkinliğinin monojenik kontrol altında olduğu saptanmıştır. İncelenen popülasyonda bireylerin %50'si düşük etkinlik ile ilgili alel bakımından homozigot bulunmuştur. Bu durum levodopa, izoproterenol, metildopa ve diğer katekolamin türevi ilaçların metabolizmasının bireyler arasında değişiklik göstermesine katkıda bulunabilir.

Uzun süren süksinilkolin apnesi: Süksinilkolin plazmadaki **psödokolinesteraz** (butirilkolinesteraz) tarafından süksinilmonokoline hidroliz edilmek suretiyle inaktive edilen çizgili kas felç edici bir ilaçtır. Yıkımı çabuk olduğundan normal i.v. dozunun yaptığı kas felci ve buna bağlı apne 2-10 dakika (ortalama 5 dakika) kadar sürer. Bazı kişilerde plazmadaki psödokolinesteraz atipik şekildedir ve süksinilkolin'in etki süresi uzamıştır. Atipik enzimlerin amino asit ardışımı normal enzimdekinden farklıdır, substratı olan süksinilkoline ve bu enzimi inhibe eden bir madde olan dibukaine karşı bunların afinitesi düşüktür.

Plazma psödokolinesterazı karaciğerde sentez edilir ve sentez, aynı lokusta yerleşmiş 4 tip gen tarafından kontrol edilir. Bu genler **otozomal ko-dominant** kalıtım gösterirler. Söz konusu dört gen şunlardır: i) Normal ("usual") enzim geni (***u***), ii) Atipik (dibukain ile inhibisyona rezistan) enzim geni (***a***), iii) Sessiz enzim geni (***s***) ve iv) Flüorüre rezistan enzim geni (***f***). İngiltere'de yapılan incelemelerde nüfusun %95'inin normal enzim geni bakımından homozigot (***uu***) olduğu saptanmıştır. Bunlarda psödokolinesterazın etkinliği tamdır. Atipik gen bakımından homozigotlarda (***aa***) enzim etkinliği %50'ye düşmüştür ve bu genotipi gösteren bireylerde süksinilkolin'in etkisi belirgin derecede uzamıştır; bu duruma 2500 kişiden birinde rastlanmıştır. Sessiz gen bakımından homozigot olanlarda (***ss***) psödokolinesteraz etkinliği hemen hemen kaybolmuştur (% 0-5) ve süksinilkolin etkisi ileri derecede uzamıştır. Bu durum yüzbin kişiden birinde görülmüştür. ***ff*** şeklindeki homozigotluk çok nadir görülür, bunlarda enzim etkinliği normalin % 55'ine eşit bir düzeydedir. Kodominant kalıtım söz konusu olduğundan ***u*** geni içeren çeşitli heterozigotlarda bu gen egemendir ve enzim etkinliği % 60-85 sınırları arasında değişir. ***ua*** şeklindeki heterozigotluk en sık rastlanılan heterozigotluk şeklidir; %4 oranında görülmüştür ve bunlarda enzim etkinliği aşağı yukarı normal sayılır (%75). Psödokolinesteraz eksikliği kokain, prokain gibi lokal anesteziklerin hidrolizle yıkımını da azaltır.

Propranolol'a duyarlığın ve propranolol inaktivasyon hızının ırksal değişimi: CYP2D6 polimorfizmi, yukarıda açıklandığı gibi propranolol'un, daha az etkin metaboliti olan 4-hidroksipropranolol'a dönüşümünün hızında bireylerarası değişkenliğe yol açar. Bu olaydan ayrı bir biçimde, **propranolol'a duyarlığın ve onun genel yıkım hızının** ırklar arasında belirgin farklılık gösterdiği bulunmuştur. Propranolol'un metabolik inaktivasyon hızı Çin asıllı Amerikalılarda, beyaz Amerikalılara göre %80'e yakın bir derecede daha yüksektir; buna karşılık ve paradoksik olarak Çin asıllı olanlar propranolol'un beta-blokör (kalbi yavaşlatıcı ve kan basıncını düşürücü) etkilerine beyazlardan en az iki kez daha duyarlıdırlar (Zhou ve diğ., 1989). Propranolol inaktivasyonunun hızlı olması, Çin asıllılarda onun 2-3 yolaktan birden metabolize edilmesine bağlanmıştır. Duyarlık farkının mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir. Propranolol'a duyarlığın ırksal değişmesi ile ilgili diğer bir gözlem, esansiyel hipertansiyon olgularında bu ilacın antihipertansif etkisinin Afro-amerikalılarda beyazlardan daha az olmasıdır. Bu farkın kısmen propranolol metabolizmasindaki farklılıktan ve kısmen de siyahlardaki hipertansiyonda renin-anjiotensin sisteminin hipertansiyona katkısının daha az (düşük reninli) olmasından ileri geldiği bildirilmiştir. Yukarıda belirtilen durum nedeniyle propranolol Çin'de, ABD'dekine göre daha düşük dozda kullanılır. Nöroleptiklerin de Doğu Asya asıllılarda, beyazlara göre belirgin derecede daha düşük dozda etkili olduğu bulunmuştur.

İlaç taşıyıcı (transportör) proteinlerin farmakogenetiği

İlaç taşıyıcı proteinler (transportörler), sitokrom P450 enzimleri, diğer oksidazlar, redüktazlar ve transferazlar insanda ilaç ve diğer yabancı maddelerin (ksenobiyotik) detoksifikasyon sisteminin parçalarıdır. Bu enzim mekanizmaları ilaç eliminasyonunda sinerji içinde çalışır. Taşıyıcı proteinlerden dışa-atım (efluks) ile ilgili olanlar ksenobiyotiklerin hücre içinden hücre dışına atılmasından sorumludur. Bu tür taşıyıcılar içinde ATP-bağlayan kaset (ABC) protein ailesi önemli yer tutar. Efluks proteinlerinin temel fonksiyonu beyin ve testisler gibi dokulara toksik maddeler ve ilaçların geçişini engellemek, böylece toksik etkilerden bu dokuların olumsuz etkilenmesini önlemektir. Bunun aksine, ilaç taşıyıcılarından içe-alım (uptake) ile ilgili olanlar ise ksenobiyotiklerin absorpsiyonunu, doku içine girişini ve böylece metabolize edilmesini kolaylaştırır. Bu grup içinde organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP; SLCO1, SLCO2) ailesi, organik anyon taşıyıcısı (OAT), organik katyon taşıyıcısı (OCT) ve peptid taşıyıcısı (PepT) aileleri yer alır. İnsandaki başlıca ilaç taşıyıcı proteinler, doku yerleşimleri ve bazı substratları 6'ncı Konuda anlatılmıştır.

İlaç taşıyıcı proteinlerdeki bazı mutasyonlar ender genetik hastalıkların etiyolojik nedeni olarak saptanmıştır. Transportörlerin bir kısmı ilaçların yanısıra, fizyolojik olarak endojen lipidlerin ve diğer moleküllerin taşınmasından da sorumludur. Örneğin, ABCA1 transportörünün geninde gözlenen nadir mutasyonlar Tangier hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalıkta makrofajlarda ve periferik dokularda patolojik kolesterol birikimi ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) eksikliği gözlenir. ABCA3 akciğerlerde yüksek miktarlarda ekspresyona uğrar ve bazı mutasyonları yenidoğanda sürfaktan eksikliği ve ölüme yol açar. ABCA4 geni fotoreseptörlerde ekspresyona uğrar ve retinada fosfatidiletanolamin komplekslerinin taşınmasından sorumludur. Bu genin kalıtsal bozukluklarında retinal dejenerasyon ve maküler distrofi gelişir. ABCG5 ve ABCG8 genlerinin ekspresyonu özellikle karaciğerde ve barsaklarda fazladır ve bu genler üzerindeki mutasyonlar dokularda kolesterol ve sterol birikimi ile karakterize olan sitosterolemiye yol açar.

İlaç taşıyıcı proteinlerin genetik polimorfizmlerinin ve bunların oluşturduğu haplotiplerin ilaçların vücutta taşınması ile ilgili ne tür fonksiyonel sonuçlara yol açtığı son yıllarda yoğun biçimde araştırılmaktadır. Bulunan her genetik varyasyonun ilaç dispozisyonu ve klinik ilaç yanıtı üzerinde anlamlı etkisi olması beklenmez. Genetik polimorfizmlerin etkileri çoğunlukla in vitro veya bazı hayvan modellerinde in vivo olarak çalışıldıktan sonra insan üzerinde de incelenebilir. Transport proteinlerindeki genetik varyasyonların ilaç yanıtındaki bireysel değişkenliği ne derece etkilediğini gösteren çalışmalar da giderek artmaktadır.

Efluks trasportörlerinin farmakogenetiği: Üzerinde en fazla farmakogenetik çalışma yapılan efluks transportörü P-glikoprotein (P-gp) olagelmiştir. İlk olarak kolşisinin hücre girişini engellemesi ve kanser hücrelerindeki çoklu ilaç direncinden sorumlu olmasıyla gündeme gelen bu protein, *ABCB1 (MDR1)* geni tarafından kodlanır. *ABCB1* insanda 7. kromozomun kısa kolu üzerinde (q21) yerleşmiştir. Bu genin toplam 28 ekzonu, 1280 amino asid uzunluğundaki proteini kodlar. *ABCB1* üzerinde protein fonksiyonunu veya ekspresyonunu (ifadesini) değiştiren yüzden fazla tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır. Bu genetik varyasyonların fonksiyonel etkileri, rodamin gibi bazı substratların birikmesi ölçülerek rekombinan proteinleri içeren hücrelerde in vitro, ya da çoğunlukla hayvan deneylerinde in vivo yöntemlerle incelenmiştir. İnsanda farmakokinetik parametreleri önemli derecede etkileyip etkilemediği substrat ilaçlar verilerek ölçülmüştür. Bunların yanısıra, insanda *ABCB1* genetik polmorfizmleri tedavi sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Buna ait bazı örnekler Tablo 13.1'de verilmiştir.

ABCB1 üzerindeki SNP'lerden çoğu intronlarda ve kodlama bölgeleri dışında yer aldığı için P-gp'in amino asit dizilimini değiştirmezler. İnsanda P-gp transport aktivitesini değiştirdiği gösterilen ilk polimorfik varyasyon (C3435T) da aslında böyle bir sessiz mutasyondur. Sessiz mutasyonların amino asid dizilimini değiştirmediği halde, ribozomlarda RNA çeviri (translasyon) kinetiğini değiştirerek farklı protein konformasyonlarına yol açabildiği 2007 yılında Kimchi-Sarfaty ve diğ. (2007) tarafından moleküler yöntemler kullanılarak gösterilmiştir. İnsanda ilk klinik çalışma olarak yapılan ve Hoffmeyer ve diğ. tarafından 2000 yılında yayımlanan çalışmada 3435T aleli, sağlıklı bireylerde duodenumda P-gp ekspresyonunun yarı yarıya düşüşü ve plazmada digoksin (substrat) konsantrasyonunun iki kata yakın artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilk çalışmadan sonra genotip-fenotip ilişkisini inceleyen klinik çalışmalar daha çok fonksiyonel önemi gösterilmiş olan C3435T, G2677T (Ala893Ser), G2677A (Ala893Thr) ve C1236T polimorfizmleri üzerine odaklanmıştır. ABCB1 geninin polimorfik varyasyonlarının ilaç farmakokinetiği üzerindeki etkisi çok sayıda substrat ilaç üzerinde incelenmiştir. Bunlar arasında siklosporin ve takrolimus gibi gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar, digoksin, dosetaksel, feksofenadin, fenitoin, kolşisin, loperamid, midazolam ve nelfinavir ile irinotekan ve vinkristin gibi kanser kemoterapötikleri bulunur. İlaç kinetiğini inceleyen çalışmalarda her zaman birbiriyle tutarlı sonuçlara ulaşılamaz ve birbirine zıt farmakokinetik sonuçlar alınan çalışmalar az sayıda değildir. Aynı ilaç ve aynı polimorfizm için incelenen farmakokinetik parametrelerin beyazlarda ve Uzakdoğu sarı ırkında birbirine ters çıkması sıkça karşılaşılan bir durumdur. O nedenle genotip-farmakokinetik

Tablo 13.1

***ABCB1* genetik polimorfizmlerinin ilaç yanıtını değiştirmesine örnekler**

Polimorfik alel/haplotip	İlaç yanıtındaki değişim	Populasyon tipi, hasta sayısı
Anti-HİV tedavisi		
3435T	Yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi (HAART) sonrasında daha etkili immun yanıt (yüksek CD4 hücre sayısı)	Beyaz ırk,123
3435T	Heterozigot çocuklarda HAART ile daha erken antivirolojik yanıt	Beyaz ırk, 71
3435T	Efavirenz ile tedavide daha yüksek etkililik ve daha az direnç	Beyaz ve siyah ırk, 340
1236T	Proteaz inhibitörleri ile daha yüksek etkililik (G2677T ve C3435T etkililik ile ilişkili bulunmamıştır)	Sarı ırk, 79
AML (akut myelojenik lösemi) tedavisi		
1236C/2677G/3435C	Sağkalımda azalma	Beyaz ırk, 405
Hiperlipidemi tedavisi		
2677C/3435T	Atorvastatine artmış yanıt	Sarı ırk, 344
Anti-emetik tedavi		
3435T	5-HT3 reseptör antagonistleri ile daha yüksek etkililik	Beyaz ırk (Türk), 216
Ailesel Akdeniz ateşi tedavisi		
3435T	Kolşisin ile daha yüksek etkililik ve daha az doz gereksinimi	Beyaz ırk (Türk), 120
Toksisite/advers etkiler		
3435T	Siklosporin toksisitesi	Beyaz ırk, 97
3435T	Nortriptiline bağlı postural hipotansiyon	Beyaz ırk, 78
3435T/2677T	Böbrek nakli sonrası gelişen steroide bağlı osteonekroz riskinde azalma	Sarı ırk, 136

değişim ilişkisi incelenirken, çalışmanın hangi ırk ve populasyonda, hangi tür hastalarda veya sağlıklı gönüllülerde yapıldığı ve eşlik eden diğer polimorfizmler ve dozlam şekli, uygulama yolu, örneklem büyüklüğü, diğer genetik varyasyonlar gibi karıştırıcı faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekir.

ABC ailesinden ABCC (MRP, multidrug resistance-related proteins) grubundaki proteinler de çok sayıda ilacı substrat olarak tanır. ABCC1, ABCC2 ve ABCC3 birçok kemoterapötiğin yanısıra ilaçların glutatyon, glukuronat ve sülfat konjügatlarının da transportunu sağlarlar. ABCC2'de fonksiyon kaybına yol açan bazı nadir mutasyonların, hafif konjuge hiperbilirubinemi ile karakterize olan Dubin-Johnson sendromuna yol açtığı bilinmektedir. ABCC grubunda sık görülen nadir mutasyonların aksine, polimorfizm tanımına uyan (toplumda %1'den fazla sıklıkta rastlanan) ve amino asit dizisinde değişikliğe yol açan genetik varyasyonları az sayıdadır. ABCC grubundaki transportörler çok sayıda ortak substrat için birbirlerinin aktivitesini üstlenebildikleri için polimorfik varyantların etkilerini farmakokinetik düzeyde incelemek güçtür ve bu konuda sınırlı sayıda çalışma vardır.

Uptake trasportörlerinin farmakogenetiği: Uptake transportörlerinin çoğunun gen yapısı ortaya konmuştur. Bu proteinlerle ilgili farmakogenetik çalışmalar giderek artmakta ve klinik açıdan önemli bulgular literatürde yer almaktadır. Karaciğerdeki en onemli OATP'lerden OATP1B1 (SLCO1B1), OATP1B3 (SLCO1B3) ve OATP2B1 (SLCO2B1) portal venöz kandan HMG-KoA redüktaz inhibitörleri pravastatin, atorvastatin ve rosuvastatini uptake mekanizması ile hepatositler içine alırlar. Bu proteinleri kodlayan genler üzerinde statin farmakokinetiğini etkileyen çok sayıda SNP tanımlanmıştır. Bu grupta farmakogenetik açıdan üzerinde en fazla çalışılan protein OATP1B1 olmuştur. Çok sayıda araştırma, bu taşıyıcının polimorfizmleri ile statin farmakokinetiğinin değiştiğini göstermiştir. 2008 yılında "SEARCH Collaborative" grubu tarafından yapılan çalışma bu konuda konkluzif bulgular vermiştir. Bu çalışmada tüm *SLCO1B1* geni baştan sona mikroerey teknikleriyle taranmış ve simvastatin kullanan

Tablo 13.2

İnsanda uptake ile ilgili taşıyıcı proteinlerin genetik polimorfizmleri ile transport aktivitesinde değişmeye örnekler

Protein	Polimorfizm	Etki
OCT1	A1222G (Arg488Met)	Karaciğerde metformin uptake artışı
OCT2	Çok sayıda polimorfizm	1-metil 1-4 fenilpiridinyum ve tetraetilamonyum bromür transportununun azalması
OATP1B1	T521C (Val174Ala)	İn vitro ve in vivo statin uptake'inde değişme Rifampin uptake'inde değişme Estron-3-sülfat transportunda değişme
OATP1B3	G1564T (Gly522Cys)	Bromosulfofitalein ve koliltaurin transportunda azalma Paklitaksel ve estron-3-sülfat transportunda değişiklik olmaması
OAT1	G1361A (Arg454Gln)	Metotreksat, p-aminohippurat ve okratoksin-A transportunun azalması
OAT3	A913T (İle305Phe)	Estron-3-sülfat transportunda uptake azalması Simetidin uptake artışı

hastalarda miyopati gelişme riski ile SNP'ler arasındaki ilişki incelenmiştir. Genetik varyasyonlar ile miyopati gelişmesi arasındaki en güçlü ilişki, protein kodlama bölgesi dışındaki (11. intron) rs4363657 kodlu C ile T yer değişiminin olduğu saptanmıştır. Bu sessiz mutasyon ile ekzon bölgelerindeki SNP'lerin bağlantısı araştırıldığında, 6. ekzondaki rs4149056 (Val174Ala) polimorfizminin intron varyasyonu ile birlikte taşındığı bulunmuştur. Homozigot CC genotipindeki bireyler ile TT genotipindeki bireyler karşılaştırıldığında miyopati gelişmesi için hesaplanan odds (olup olmamasılık) oranı oldukça yüksek (16.9, %95 güvenlik aralığı 4.7 - 61.1) bulunmuştur. İnsanda diğer uptake proteinlerindeki bazı genetik polimorfizmler ile bunların fonksiyonel etkileri Tablo 13.2'de gösterilmiştir.

II. İLAÇ FARMAKODİNAMİĞİNDE GENETİK FAKTÖRLERE BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER

Alyuvarlarda glukoz 6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği olan kimselerde bazı ilaçların yaptığı hemolitik anemiler: Alyuvarlarında adı geçen enzimin eksik bulunduğu kişilerde, başta anilin, nitrobenzen ve hidrazin türevi ilaçlar olmak üzere, kendisi veya vücutta oluşan metaboliti oksitleyici özellik gösteren birçok ilaç akut masif hemolize neden olur. İlacın alınmasına devam edildiğinde hemoliz devam etmez; çünkü sadece yaşlı (55 günden daha fazla) eritrositler hemolize uğrarlar.

G6PD eksikliği olanlarda hemoliz yapan ilaçlar veya metabolitleri, alyuvarların içinde bulunan ve hemolize karşı dayanıklılığı sağlayan indirgenmiş glutatyonu (GSH'yi oksidleyerek onu inaktive ederler (2 GSH GSSG). Bunun sonucu, alyuvarın belirli komponentlerinin oksidlenmeye karşı korunması mümkün olmaz ve hemoliz meydana gelir. G6PD enzimi normal düzeyde olanlarda, aynı oksidleyici ilaçların veya metabolitlerinin sataşmasından sonra glutatyon yeniden hızlı bir şekilde indirgenmiş hale geçebildiğinden hemoliz olmaz. Söz konusu durum sekse bağlı (X-kromozomunda) kalıtım gösterir.

Bu bozukluğun, alyuvarlardaki enzim eksikliğinin derecesinin bireyler arasında değişiklik göstermesine dayanan çeşitli varyantları vardır ve bunların oksidleyici ilaçlara duyarlığı farklılık gösterir. ABD'de Afro-amerikalıların duyarlık göstermediği kloramfenikol, PAS ve fava baklasına (özellikle pişmemiş baklaya) beyaz ırktan olan bazı olguların duyarlık gösterdiği bildirilmiştir. Seyrek görülen bazı varyantları taşıyan kimselerde aspirin ile de hemoliz olur; diğer olgularda ise aspirin güvenilir ilaçtır. G6PD eksikliği esas olarak Afrika ve Akdeniz bölgesi halklarında ve onların soyundan gelenlerde olur. Say (1964) tarafından Çukurova'daki "Eti" Türkleri'nde %11.4 oranında (örnek büyüklüğü 105) ve Kıbrıslılarda % 3.5 oranında, (örnek büyüklüğü 200) G6PD eksikliği bulunmuştur; Ege bölgesinde %1 oranında olduğu saptanmıştır. En yüksek insidens Kürt asıllı Musevilerde (erkeklerin % 62'si) bulunmuştur. Suudilerde % 13 ve A.B.D.'de Afro-amerikalılarda % 10-13 oranında görüldüğü bildirilmiştir. İlk olarak primakin alan olgularda incelendiğinden bu genetik defekte **primakin duyarlığı** adı da verilir; fava (bakla) yenildiğinde de meydana geldiğinden diğer bir adı **favizm**'dir. Söz konusu kişilerde bazı infeksiyon hastalıkları da hemolitik anemiye yol açabilir. İlginç olarak Afrika'da Plasmodium falciparum sıtmasının endemik olduğu bölgelerde görece sık görüldüğü saptanmış ve bu koinsidensin, söz konusu defektin plazmodyuma karşı dayanıklılık sağlaması ile ilgili bir seleksiyon olayına (defekti olmayanların sıtmadan ölerek ayıklanmasına) bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

G6PD eksikliği olanlarda hemoliz yapan bazı ilaç veya maddeler: bazı **sıtma ilaçları** (primakin gibi), analjezik ilaçlar (aminopirin, dipiron, profenazon gibi), **sulfonamidler ve ko-trimoksazol, fluorokinolonlar, sulfonlar, nitrofurantoin** (nitrofurazon, furozolidon gibi) ve dimerkaprol, nalidiksik asit, kinidin, kloramfenikol ve probenesiddir; evlerde güveye karşı kullanılan naftalin de hemolize neden olur.

Varfarin'e tolerans: Varfarin karaciğer hücrelerinde bazı pıhtılaşma faktörlerini sentez ettiren enzimlerde, K vitamininin kompetitörüdür. Bazı kişilerde genetik özellik nedeniyle, K vitamininin enzimin aktif noktasına afinitesi çok fazla olduğu için varfarin onun yerini alıp etkisini antagonize edemez. Bunlarda, antikoagülan etki varfarin'in normal dozunun çok üstünde (bazılarında 20 kat) verilmesiyle elde edilir. Nadir görülen ve otozomal dominant kalıtım gösteren bir fenotiptir.

Katılsal methemoglobinemi ve hemoglobinopatiler: Alyuvarlarında bir methemoglobin redüktaz enzimi (NADPH'ye-bağımlı methemoglobin redüktaz, diğer adıyla diaforaz II) bulunmayan bazı kimseler, hemoglobini methemoglobine çevirme özelliği olan ilaçları (nitritler, asetaminofen ve diğer anilin grubu analjezikler ve nitrobenzen türevleri gibi) aldıklarında, kolayca methemoglobinemi ve buna bağlı siyanoz oluşur. Bu genetik bozukluğun adı **kalıtsal methemoglobinemi**dir. Hastalık otozomal resesif kalıtım gösterir; sadece homozigotlarda ortaya çıkar. Bu gibi kimseler, siyanozlu olarak doğmuş olmaları ile tanınabilirler. Yukarıdakine bazı bakımlardan benzeyen, fakat niteliği itibariyle tamamiyle farklı olan diğer bir durum, alyuvarlarda anormal hemoglobin (hemoglobin M ve hemoglobin Zurich gibi) bulunması halidir. Yukarda sayılan ilaçlar, bu nadir durumlarda da methemoglobinemi yaparlar hemoliz de gelişebilir.

Bu ilaçlardan bazıları **direkt oksidleyici** etki yaparlar (nitritler gibi); diğerleri ise vücutta oksitleyici metabolitlere dönüşürler yani indirekt oksidleyici etki yaparlar (anilin ve nitrobenzen türevleri gibi).

Kortikosteroidlere bağlı glokom krizi: Bazı kimselerde kortikosteroid ilaçlar sistemik olarak veya göze lokal uygulandıklarında, göz-içi basıncını anormal olarak yükseltirler ve glokom krizine neden olurlar. Mekanizması tam bilinmemektedir. ABD'de nüfusun aşağı yukarı %5'inde görüldüğü ve otozomal resesif kalıtım gösterdiği saptanmıştır. Bu yan tesiri gösteren bireylerin ailelerinde geniş-açılı glokom hastalığı daha sık görülür.

Feniltioüre ve feniltiokarbamid'in acı tadını alamama (tad körlüğü) ve koku körlüğü: Beyaz ırktan olan kimselerin aşağı yukarı % 30-40'ının, bu acı lezzetli bileşikleri tatsız olarak duyumsadıkları saptanmıştır. Otozomal resesif kalıtımla geçer. Bu kişiler, N-C= S grubu içeren diğer acı maddelerin de (metil-ve propiltiourasil gibi) tadını alamazlar. Bu bileşikler guvatrojen etki yapmaktadırlar ve bu genetik bozukluğu gösteren kişilerde nodüler guvatr insidensi acı lezzet alanlara göre daha yüksektir. Bu koinsidensin nodüler toksik guvatr hastalığının oluşumu bakımından önemi tartışma konusudur.

Kuşkonmaz yiyenlerde oluşan ve idrara özel bir koku veren bir metabolitin kokusu bazı kimseler tarafından duyumsanmaz.

D vitaminine-rezistan raşitizm: Bazı bebeklerde, günlük diyetlerinde normal miktarda D vitamini ve kalsi-

yum alsalar bile, raşitizm gelişir. Bu durum, D vitamininin, günlük gereksiniminin 1000 katından daha yüksek dozda verilmesi ile tedavi edilir. Sekse-bağlı dominant kalıtımla geçer. Bu olgularda D vitamininin vücuttaki biyoaktivasyonu bozulmuş veya hedef organlardaki reseptörleri azalmıştır (bkz. 80. Konu).

Maliyn hipertermi ve kas rijiditesi: Halotan ve diğer inhalasyon genel anestezikler ve süksinilkolin verilmesi halinde, bazı kimselerde vücut sıcaklığı ileri derecede yükselir ve kaslarda rijidite olur (girişim yapılmazsa ölümle sonuçlanır). Hastalık çizgili kasların T tübül **sarkoplazmik retikulum membranı** arasındaki triad kavşaklardaki ryanodin reseptölerinin genetik polimorfizmi sonucu, retikulumdan sitoplazmaya aşırı Ca^{2+} salıverilmesi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Belirli bazı ilaçlar, bu genetik bozukluğu aşikar hale getirirler. Kas hücresinin sitoplazması içinde giderek artan bir şekilde biriken Ca^{2+} hücrede hipermetabolik durum oluşturur ve aşırı ısı üretimi olur. Anestezi yapılan erişkinlerde yaklaşık 1:40.000 oranında ve pediyatrik cerrahi olgularında 1:15.000 oranında ortaya çıktığı bildirilmiş olan nadir bir durumdur.

Hormon reseptörlerinin bozulduğu herediter endokrin hastalıklar: Nadir görülen aşağıdaki herediter endokrin hastalıklarda hedef hücrelerdeki hormon reseptörlerinin eksildiği veya reseptörlerin hücre membranındaki efektör alt-birimlerle (adenilat siklaz enzimi gibi) kenetlenme mekanizmasının bozulduğu saptanmıştır:

Hastalık	Bozulan veya eksilen reseptör
Nefrojenik diabetes insipidus	Vazopresin reseptörü (böbreklerde)
Psödohipoparatiroidizm	Paratiroid hormon reseptörü (böbreklerde)
Testiküler feminizasyon	Testosteron reseptörü (erkek jenital organlarında)

Bu hastalıklarda hormonun veya sentetik hormonomimetik ilaçların uygulanması, belirgin bir etki oluşturmaz; bu ilaçlara karşı rezistans vardır.

Nörotransmiterlerle ilişkili reseptörlerin ve diğer fonksiyonel moleküllerin polimorfizmleri: Son yıllarda nörotransmiterlerin sentezinde veya inaktivasyonunda rol oynayan enzimlerin, adrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik reseptörlerin, sinir ucu membranındaki dopamin ve serotonin taşıyıcılarının ("transporter") ve ayrıca iyon kanallarının da genetik polimorfizm gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 13.3). Reseptör üzerinden oluşan ilaç etkisine aracılık eden G proteinlerinin de genetik varyantları tanımlanmıştır. Reseptörlerde ve diğer ilaç hedef moleküllerinde gözlenen bu genetik varyantların, tedavinin bireyselleştirilmesinde, ilaç metabolizmasının genetik polimorfizmi durumunda olduğu gibi, önemli sonuçları olabilir. Ayrıca belirtilen kalıtsal mutant gen taşıyıcılıklarının saptanması, depresyon, şizofreni, ilaç bağımlılığı gibi genetik katkının bir dereceye kadar belirgin olduğu ve genetik açıdan kompleks hastalıkların tanı ve etiolojilerinin aydınlatılmasında yardımcı olabilir. Bu durum hastalıklara riski

Tablo 13.3

Klinik önemi gösterilen farmakogenetik durumlar[1]

Molekül	Gen	Polimorfizm	İlaçlar	Sonuç
Faz I enzimleri	*2A6*	Gen silinmesi	Nikotin	Bağımlılık
	CYP2C9	Gen inaktivasyonu (YM)	Varfarin	Hemoraji
			Losartan	Antihipertansif etkinin azalması
	CYP2C19	Gen inaktivasyonu (YM)	Omeprazol	Terapötik etkinin artması
			Diazepam	Artmış sedasyon
	CYP2D6	Gen inaktivasyonu (YM)	Antiaritmikler	Toksik etkiler
			Trisiklik antidepresanlar	Toksik etkiler
			Kodein	Etki oluşmaması
		Gen duplikasyonu (ÇHM)	Kodein	Toksik etkiler
			Nortriptilin	Etki oluşmaması
	Dihidropirimidin dehidrojenaz	Gen inaktivasyonu (YM)	Fluorourasil	Myelo- ve nörotoksisite
Faz II enzimleri	N-asetiltransferaz 2	Gen inaktivasyonu (YM)	Sulfonamid Hidralazin	Hipersensitivite ve toksisite
	Tiopürin metiltransferaz	Gen inaktivasyonu (YM)	Merkaptopurin Azotioprin	Miyelotoksisite
	Uridin difosfat-glukuronil transferaz1A1	TATA	İrinotekan	İlaç etkisinin artması
			Bilirubin	Gilbert sendromu
Taşıyıcılar	*ABCB1 (MDR1)*	Ala893Ser	Birçok ilaç	İlaç transportunun değişmesi
Reseptörler	β_1-adrenoseptör	Arg389Gly	İzoproterenol	Afinite azalması
	β_2-adrenoseptör	Arg16Gly ve Thr164Ile	Reseptör agonistleri	Afinite azalması
	5-HT_{2A} reseptörü	His452Tyr	Klozapin	Azalmış yanıt
	MiRP1	Ala116Val	Antibiyotikler	Aritmi oluşması
	Lipooksijenaz A	SP-1 bağlanma motifi	Zilöton	İlaç etkisinin oluşmaması
Belirteç (marker)	*APOE-4*	5' yukarı bölgesinde mutasyon	Takrin	Alzheimer hastalığında yanıtın azalması
	HER2 neu	Aşırı ekspresyonu	Trastuzumab	Meme kanserinde yanıt

1. Ingelman-Sundberg M, 2001, 2004 ve Tolmachev V 2008'den alınmıştır. Parantez içindeki kısaltmalar: YM, yavaş metabolizör; ÇHM, çok hızlı metabolizör.

diğer çevresel ya da diğer kalıtsal faktörlerle aynı yönde veya ters yönde etkileşerek artırabilir. Genetik enzim ve reseptör varyantları belirli bazı hastalıklar için belirteç olarak kullanılabilirler. Nörotransmiter reseptör polimorfizmleri ile ilgili çalışmaların sonuçları halen rutin tıbbi pratiğe girmiş değildir.

Tümör dokusundaki somatik gen varyasyonların kanser tedavisi sonucunu değiştirmesi: Kanser farmakogenetiği bazı durumlarda diğer farmakogenetik örneklerden farklı bir özellik gösterir. Çünkü tümör hücrelerinde çoğu kez hastanın kalıtsal olarak taşıdığı (germline) genetik polimorfizmlerin yanısıra sonradan kazanılmış (somatik) mutasyonlar da bulunabilir. Bu konuda en güncel örneklerden biri küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörü olan gefitinib ile tedavisidir. Tümör hücrelerinde bu reseptörü kodlayan genin tirozin kinaz bölgesinde aktive edici mutasyonlar bulunuyorsa hastaların gefitinib yanıtı daha iyidir (Lynch TJ ve diğ, 1994). Aktive edici mutasyonları olan hastalar bu kanserin tedavisinde ayrı bir grup olarak değerlendirilebilir. Benzer şekilde, meme kanseri dokusunda Her2 antijeni bulunan kişilerde trastuzumab tedavi yanıtı meme dokusunda Her2 olmayan kişilere göre daha iyidir. Son yıllarda melanoma tedavisinde kullanılmaya başlayan vemurafenib, büyüme faktörleri ile uyarılan sinyal yolağındaki BRAF (serin-treonin protein kinaz) proteinini inhibe ederek etki gösterir. BRAF, Raf kinaz ailesi içinde yer alan bir sinyal transdüksiyonu proteinidir. BRAF yapısında V600E polimorfizminin varlığında, yani 600. konumdaki aminoasit olan valinin yerini glutamatın alması durumunda MAPK–ERK transdüksiyon yolağı reseptör uyarılmasına gerek kalmadan aktive olur ve tümörün proliferasyon ve metastaz yapma yeteneği artar. BRAF V600E polimorfizmi melanomaların %30-60'ında bulunur. Bu genetik varyasyonu içeren melanomalarda vemurafenib BRAF proteinini daha güçlü inhibe eder. V600E varyasyonunu taşıyan melanoma hastalarında vemurafenib ile tedavi başarısının taşımayan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Chapman ve diğ., 2011 ve Sosman ve diğ., 2012).

III. ENZİMLERİN İNDÜKLENME VEYA İNHİBİSYON EĞİLİMLERİNİN GENETİK FARKLILIĞINA BAĞLI DURUMLAR (İLAÇ ETKİLEŞMESİNİN GENETİĞE GÖRE DEĞİŞMESİ)

Karaciğerde mikrozomal enzimleri yaygın bir şekilde indükliyen fenobarbital ile 14 gün kadar tedavi edilen insanlarda mikrozomal enzimlerin indüklenme derecesinin ve buna bağlı olarak antipirin gibi test ilaçlarının eliminasyon yarılanma ömründeki kısalmanın kişiler arasında fazla fark gösterdiği saptanmıştır. İkizlerde yapılan çalışmalarda bu durumun genetik faktörlerden ileri geldiği anlaşılmıştır. İndükleyici ilaçtan önce antipirin yarılanma ömrünün yüksekliği ile indüksiyondan sonraki azalmanın derecesi arasında doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Söz konusu durum, enzim indüksiyonuna bağlı etkileşmelere, bazı kişilerin diğerlerinden daha yatkın olduklarını ortaya koyar. Belirli bir enzimin sentezinin indüklenebilirliğinin genetik polimorfizminin o enzimi sentez ettiren genin kodlama yapmayan regülatör bölgesindeki mutasyonlarla ilişkili olduğu sanılmaktadır.

Bir polisiklik aromatik hidro karbon bileşiği olan metilkolantren (bkz. 5. Konu) tarafından belirli mikrozomal enzimlerin indüklenmesinde de indüklenebilirlik, genetik olarak belirlenmiş farklılık gösterir ve bu farklılığın mekanizması oldukça etraflı bir şekilde aydınlatılmıştır. Bu tür indükleyici maddelerin hiç olmazsa bir kısmı hücre sitoplazmasındaki **Ah reseptörlerinin** belirli türlerini aktive etmek suretiyle belirli enzimlerde indüksiyon yaparlar. Belirli enzimlerin indüklenebilirliğinin genetik farklılık göstermesinin temelinde yatan neden, Ah reseptörü sentezinin çekirdekte Ah lokusundaki bir dizi gen tarafından kontrol edilmesidir. Buna göre insanların Ah genotipi ve dolayısıyla fenotipi farklı olmaktadır. Deneysel çalışmalarda Ah fenotipini saptamak için duyarlı bir biyolojik gösterge olarak aril hidrokarbon hidroksilaz (AHH) (CYP1A1 ve CYP1A2) enziminin indüklenebilirliği kullanılır. İnsanda bazı ilaçların metabolizmasının bireyler arasındaki farklılığı, bunların Ah fenotipi ile ilgili bulunmuştur. Ah fenotipine göre, Ah'ye yanıt-veren (AHH enzimi indüklenebilir) ve Ah'ye yanıt-vermez (AHH enzimi indüklenmez veya zor indüklenebilir) bireyler ayırt edilebilir. Kişilerde AHH indüklenebilirliği bakımından varolan farkın gizli durumdan açık duruma gelebilmesi için onların sigara dumanı, kirli şehir havası, ekzos gazları ve kömür alevinde ızgara yapılan besinler gibi polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) kaynakları ile devamlı temas halinde bulunmaları gerekir. Böyle bir durum yoksa, PAH'lar ile indüklenen enzimler tarafından inaktive edilen ilaçların metabolizma hızı bakımından bireyler arasında varolan farklılık gizli kalır. Fenotipi belirlemek için belirteç ilaç olarak kafeinin kullanıldığı bir çalışmada CYP1A2 geninin mutant alellerinden CYP1A2*1F (-164C>A)'in normal alele göre daha fazla indüklendiği bulunmuştur. Söz konusu mutant alelin incelenen bir beyaz toplumdaki sıklığının % 68 olduğu belirlenmiştir.

Son olarak şurası da vurgulanmalıdır ki sitokrom P450 enzimlerinin birçok tipi Ah lokusundaki genler tarafından kontrol edilmez ve PAH'lar tarafından indüklenmez.

Enzimin indüklenme eğiliminin genetik faktörlere bağlı olarak artması olayının diğer bir örneği **hepatik porfiria** hastalığıdır. Bu hastalıkta porfirin ve hem sentez zincirinde hız kısıtlayıcı kademeyi oluşturan **delta-aminolevülinik asit (δ-ALA) sentetaz** enzimi karaciğer hücrelerinde fazla miktarda oluşur ve ilaçla indüklenmeye aşırı eğilim gösterir. Hepatik porfiria herediter bir hastalıktır. Bu hastalarda, adı geçen enzimi indükleyen barbitüratlar, etilalkol, dipiron, klorokin, sulfonamidler, griseofulvin ve

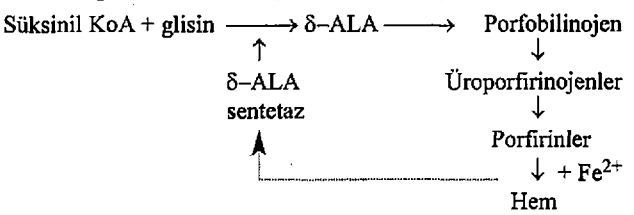
Tablo 13.4

A.B.D.'de F.D.A tarafından onaylanmış farmakogenetik testler

Genomik Biyomarker	Test[x]	İlaç:
HER2/neu aşırı ekspresyonu	1	Trastuzumab
EGFR ekspresyonu	1	Setuksimab
CYP2C9	2	Varfarin
VKORC1	2	Varfarin
UGT1A1	2	İrinotekan
TPMT	2	Azatioprin, 6-MP
G6PD	2	Rasburikaz, dapson
*HLA-B*1502*	2*	Karbazepin
G6PD	3	Primakin, klorokin
DPD	3	Kapesitabin, 5-FU
CYP2C19	3	Vorikonazol, PPİ
CYP2D6	3	Atomoksetin, fluoksetin
DPD	3	Kapesitabin, 5-FU
NAT2	3	İzoniazid, rifapisin, pirazinamid

X: 1, gerekli; 2, tavsiye edilir; 2*, riskli toplumlarda; 3, bilgi için.

kontraseptif steroidler, benzodiazepinler, izoniazid ve diğer bazıları gibi ilaçları aldıklarında, enzim aşırı indüklendiği için porfirin ve prekürsörlerinin sentezi artar, hastalık belirtileri gizli halden belirgin hale geçer ve daha önceden varsa şiddetlenir. δ-ALA sentetaz üzerinde hem'in represör etkisi vardır. δ-ALA sentetazın ilaçlar tarafından indüklenmesi, enzimin sentezini artırıcı direkt bir etkinin sonucu olabileceği gibi, ilacın hücrede hem düzeyini düşürüp onun enzim sentezi üzerindeki bastırıcı etkisini azaltmasına da bağımlı olabilir. δ-ALA'dan hem oluşumu ve bunun represör etkisi aşağıdaki şemada gösterilmiştir:



Negatif feedback inhibisyon (represör etki)

Heksaklorobenzen adlı bir fungisid madde de adı geçen enzimi indükleyebilir. Bu madde tohumluk buğdayın silolarda saklanması için kullanılıyordu. Halkın tohumluk buğdayı tarlaya atmayıp yıkamadan öğüttürüp yemesi sonucu ona kronik bir şekilde maruz kalması 1950'lerde ülkemizin güneydoğu bölgesinde toksik porfiria epidemisi (**porphyria turcica**) meydana gelmesine neden olmuştur. Bu maddenin tarımsal savaşım aracı olarak kullanılmasının yasaklanması ile epidemi sönmüştür.

İlaçların biyotransformasyon yapan **enzimleri inhibe etme derecesinin** de genetik faktörlere bağlı olarak kişiler arasında çok fazla fark gösterdiği saptanmıştır. İnsanda allopurinol, levodopa ve nortriptilin gibi bazı ilaçların, antipirin ve bishidroksikumarin gibi diğer ilaçları inaktive eden enzimleri inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu inhibisyona bağlı olarak son iki ilacın eliminasyon yarılanma ömründe meydana getirilen uzamanın kişiden kişiye 10 kata kadar varan fark gösterdiği bulunmuştur.

İlaç etkileşmeleri ile ilgili bu farmakogenetik durumlar olasılıkla, incelenmemiş diğer bazı ilaçlar için de geçerli olabilir.

KONUNUN PRATİK ÖNEMİ

Farmakogenetik durumların hekim tarafından bilinmesi çeşitli bakımlardan önemlidir. Bunlardan bir tanesi, farmakogenetik bir anormallik ailenin bir bireyinde saptanmışsa, aynı ilacın veya benzerlerinin ailenin diğer bireylerinde de aynı reaksiyonu yapma olasılığının yüksek olmasıdır. Bu nedenle dikkatli olmak ve ailenin diğer bireylerinde, o ilacın yerine mümkünse, uygun olan diğer bir ilacı kullanmak gerekir. Başka bir nokta, eliminasyon hızının genetik faktörlere bağlı olarak değiştiği bilinen varfarin, bishidroksikumarin, fenitoin, metoprolol, bazı nöroleptikler, antidepresanlar ve antiaritmikler gibi ilaçlar tedavide kullanılırken bunların dozunun hastanın gereksinimine göre ayarlanmasının yani bireyselleştirilmesinin (individualize edilmesinin) gerekebilmesidir.

Bu gibi ilaçlar kullanılırken uygulama yönünden mümkün olan hallerde ilacın plazmadaki düzeyinin veya etki ile ilgili klinik veya biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi ve dozun buna göre ayarlanması gerekir. Böylece aşırı dozla zehirlenmeye neden olunması veya eksik dozla yetersiz tedavi yapılması olasılığı ortadan kaldırılmış olur. Bu bağlamda kullanmak üzere son yıllarda ilaç metabolize edici enzimlerindeki ve genetik polimorfizmleri saptamak için tanısal testler piyasaya çıkarılmıştır.

Tablo 13.4

Kısa ürün bilgisinde (KÜB, prospektus) farmakogenomik bilgi bulunan ilaçlar

Gen	İlaç
CY2C19	Klopidogrel, vorikonazol, omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, diazepam, nelfinavir, rabeprazol
CYP2C9	Selekoksib, varfarin
CYP2D6	Atomoksetin, venlafaksin, risperidon, tiotropium bromür inhalasyon, tamoksifen, timolol maleat, fluoksetine, sevimelin, tolterodin, terbinafin, tramadol, klozapin, aripiprazol, metoprolol, propranolol, karvedilol, propafenon, tioridazin, protriptilin, tetrabenazin, kodein
DPYD	Kapesitabin, fluorourasil
EGFR	Setuksimab, erlotinib, gefitinib,
Fi. Kromozomu	Busulfan, imatinib
G6PD	Rasburikaz, dapson, primakin, klorokin
HER2/neu	Trastuzumab, lapatinib
HLA-B*1502	Karbamazepin, fenitoin
HLA-B*5701	Abakavir
NAT	Rifampin, izoniazid, pirazinamid, izosorbid dinitrat hidralazin hidroklorür
TPMT	Azatioprin, tioguanin, merkaptopurin
UGT1A1	İrinotekan, nilotinib
USH	Valproik asid
VCORC1	Varfarin

Ayrıca A.B.D Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) 110'dan fazla ilacın kısa ürün bilgisine (KÜB ve hasta kullanma talimatına (prospektüs)) farmakogenomik bilgi ilave edilmesini onaylamıştır (Tablo 13.4). Bu farmakogenomik durumların %67'si ilaç metabolize edici enzimlerle ilgilidir. Diğer durumların büyük kısmı onkolojide ve antiinfektif olarak kullanılan ilaçlarların etkinliği ile ilgidir.

Giderek artan sayıda farmakogenetik etkiler ilaç prospekturlarında yer almasına rağmen, az sayıda farmakogenetik test rutin olarak kulanılmaktadır. Çeşitli faktörlerin farmakogenetik testlerin klinik uygulamaya girmesini engellediği ileri sürülmüştür. Bunlar arasında geri ödemenin olmayışı, yetersiz tıbbi eğitim ve aşırı bilgi yüklenmesi sayılabilir. Bu sorunların çözülmesi için farmakogenetik testler hakkında kanıta dayalı klinik uygulama kılavuzlarına gereksinim vardır. ABD'de Pratikte ve Korumada Genomik Uygulamaları Değerlendirme (EGAPP) çalışma grubu son yıllarda irinotekan ile tedavi edilen kolon kanserli hastaların UGT1A1 ve serotonin reuptake inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda CYP450 testinin kullanılmasıyla ilgili iki kılavuz yayınlamışdır. Her iki durumda da EGAPP var olan kanıtların farmakogenetik testin veya genotip temelli tedavi ayarlamasının tavsiye edilmesi için yeterli olmadığı sonucuna varmıştır.

14. Konu
AKUT İLAÇ ZEHİRLENMESİ TEDAVİSİNDE GENEL İLKELER

Yeşim Tunçok ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • 1. Absorpsiyonun Engellenmesi • Kusturma ve mide y›kama • Barsaklardaki zehiri uzaklaştırma • 2. Sistemik Antidotla Tedavi • 3. Absorbe Edilmiş İlacın Eliminasyonunun Hızlandırılması • 4. Semptomatik veya Destekleyici Tedavi Yöntemleri •

İlaçlar, endüstri, tarım ve diğer iş kollarında kulanılan çeşitli kimyasallar, evde temizlik, eşya bakımı ya da diğer amaçlarla kullanılan maddeler, kişisel sağlık ve bakım ürünleri, bazı bitki ve hayvan zehirleri gibi biyolojik maddelere maruz kalım insanda akut ya da kronik zehirlenmeye neden olmaktadır. Akut zehirlenmeler, acil servislere başvuran tüm olguların %0.3-5'ini oluşturmaktadır. Ülkemizde, **Zehir Danışma Merkezleri** ve acil servislere başvuran olgu serilerinin sonuçlarına göre **akut zehirlenmelerin** çoğu ilaçlarla (% 55-70) oluşmakta, bölgelere göre değişen oranlarda tarım ilaçları (% 4-34), temizlik ürünleri (% 5-7) ve karbonmonoksid (% 3-8) başlıca zehirlenme etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut zehirlenmeye neden olan ilaçların da büyük bir çoğunluğunu ağrı kesiciler, sedatif-hipnotikler ve antidepresanlar oluşturmaktadır. İlaçlar içinde siklik antidepresanlar, tarım ilaçları arasında ise organofosfatlı ve organoklorlu böcek öldürücüler ciddi ve öldürücü zehirlenmelere neden olmaktadır. Akut zehirlenmelerin büyük bir bölümü (% 89) ağız yoluyla oluşmaktadır. Kadınlar erkeklere göre 1.5 kat daha fazla zehirlenmektedir. Çocuklarda 0-6 yaş grubunda kaza ile zehirlenmeler sık görülürken 7-18 yaş arası çocuklar ve 19-39 yaş arası yetişkinlerde özkıyım girişimi ile akut zehirlenmeler sıktır. **Türkiye Adli Tıp Kurumu**nun 1997-2001 verilerine göre zehirlenmeye bağlı ölüm oranı 100 000 kişi başına 0.17 olarak saptanmıştır. Zehirlenmeye bağlı en yüksek ölüm oranı gösteren kentler İstanbul ve Gaziantep'tir.

Son yıllarda zehirlenen hastaya yaklaşım konusunda kanıta dayalı tıp ilkeleri kapsamında yeni kılavuzlar geliştirilmiş olmasına karşın kullanılan bilimsel kanıtların çoğu geriye yönelik olgu serileri, olgu sunumları ya da laboratuar çalışmalarına dayanmaktadır. Zehirlenmeler konusunda insanlarda randomize klinik araştırmaların yapılması zordur ve bu nedenle de sayısı azdır. Akut zehirlenme kuşkusu ile gelen hastaya yaklaşımda unutulmaması gerekenler "Zehiri değil hastayı tedavi et!" ve Hipokrat'ın "Önce zarar verme!" ilkeleridir. Akut zehirlenmeye yaklaşımda tanı ve tedavi girişimleri eş zamanlı yürütülür(Şekil 14. 1). Bu bölümde akut zehirlenmenin tedavisinin farmakolojik ilkeleri üzerinde durulacaktır. Bu ilkelerin bir kısmı kronik zehirlenmenin tedavisi için de geçerlidir.

TANI

1. Zehirlenme öyküsü: Zehirlenen hastadan her zaman tam ve doğru öykü alınması zor olsa da öykünün tanı ve tedavinin düzenlenmesindeki yeri yadsınamaz. Bilgi alınması gereken kişiler, hastayı getiren sağlık ekibi, olayın tanıkları, akraba ya da arkadaşları ve varsa aile hekimidir. Maruz kalınan maddeler, ilaçların farmasötik şekilleri, alınan miktar, maruz kalma yolu ve zamanı, sorgulanmalıdır. Kuşkulanılan ilaç ya da diğer maddelerin kutuları, varsa, sağlık kuruluşuna getirilmelidir. Ağız yoluyla alım söz konusu ise doz, en kötü durum göz önüne alınarak hesaplanmalıdır. Maruz kalmadan sonra geçen zaman, olası toksik etkilerin öngörülmesi ve bazı toksik maddelerin kan veya idrar düzeyi ölçümü için yararlıdır. Yetersiz ya da doğru olmayan bilgilendirme durumunda hekim, hastanın tam ve tedavisinde fizik muayene ve laboratuar bulgularını dikkate almak zorundadır.

2. Fizik muayene ve toksik sendromlar: Hastanın fizik muayenesi sırasında üzerinden çıkan giysilerin cepleri olası madde (esrar, eroin ve haplar gibi) saptanması açısından kontrol edilmelidir. Otonom sinir sisteminin etkilediği deri, pupiller, mukoza, üriner sistem, gastrointestinal sistem, akciğerler gibi organ ve sistemler daha dikkatli değerlendirilmelidir. Vital bulgular değerlendirilirken ateş ölçülmeli, ayrıca bilinç durumu ve reflekslerin değerlendirilmesini içeren nörolojik muayene de yapılmalıdır. Fizik muayene tamamlandıktan sonra hastanın durumunu herhangi bir toksik sendroma göre sınıflandırılabilmek olasıdır. **Toksik sendrom** aynı farmakolojik etkiyi yapan ilaç gruplarının oluşturduğu belirti ve bulgular topluluğudur (Tablo 14.1).

3. Tanısal testler: Zehirlenme etkeninin bilinmesi tedavinin düzenlenmesinde yol göstericidir. Bununla birlikte çoğu zaman hastanın neyi, ne kadar aldığını öğrenmek olanaksızdır. Bugün dünyada gelişmiş merkezlerde ilaç ve kimyasal maddelerin çoğu kısa süre içinde biyolojik sıvılarda saptanabilmektedir. Zehirlenme kuşkusu olan ve etkenin bilinmediği durumda, hastada aynı bulgulara neden olan diğer hastalıkların dışlanmasında toksikolojik testler yol göstericidir. Ayrıca toksik maddelerin serum ya da idrar düzeyleri ile toksisite riski arasında korelasyonun olduğu ve hastanın tedavisinin düzenlenmesini etkilediği durumlarda ilaç ya da zehirin düzey ölçümü yararlı olmaktadır (Tablo 14.2). Bununla birlikte laboratuvar testlerinin sonuçlarının yorumlanmasında farmakokinetik ve toksikokinetik farklılıklar gözönüne alınmalı, laboratuvar değerleri klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. **Glukoz** ve **elektrolitler, ozmolal açık** ve **anyon açığı** dikkatle değerlendirilmelidir (Tablo 14.3). Etanol, propranolol, salisilat, oral antidiyabetik ve valproik asid zehirlenmelerinde hipoglisemi görülür.

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

1. Havayolu, solunum ve dolaşımın sağlanması

Zehirlenmiş hastaya yaklaşımda hava yolu açıklığının, solunumun ve dolaşımın sağlanması önce gelir. Eş zaman-

Tablo 14.1. Toksik Sendromlar

Toksik Sendrom	Ateş	Kan Basıncı	Nabız	Solunum Sayısı	Bilinç Durumu	Pupiller	Deri	Mukoza Hareketleri	Barsak	Refleksler	Diğer
Antikolinerjik (antimuskarinik)	↑	-↑	↑↑	↕	Delirium	↑		Kuru	↓	...	Mırıldanarak konuşma, toplama hareketi
Kolinerjik	...	↕	↕	-↑	Değişken	-↓		Islak	↑↑	...	SLUDGE sendromu, miyozis, bronş salgısında artış
Nöroleptik malign sendromu	↑	↕	↑	-↑	Değişken	...		Nemli/terli	...	↓	Boru rijiditesi
Opioid	-↓	-↓	-↓	↓↓	Depresyon	↓		...	↓	↓	Bazı opioidler (meperidin) miyozise neden olmaz.
Sedatif-hipnotik	-↓	-↓	-↓	-↓	Depresyon	-↓		...	-↓	-↓	...
Yoksunluk	↑	↑	↑↑	↕	↑	↑		Nemli/terli	-↑	↑	Aijiyasyon sık
Serotonin sendromu	-↑	↑	↑	-↑	Değişken	↑		Nemli/terli	-↑	↑	Alt ekstremitelerde klonus ve rijidite
Sempatomimetik	↑	↑	↑	↑	↑	↑		Nemli/terli	-↑	↑	Ajitasyon sık

↑ =artmış; ↑↑ = çok artmış; - ↑= değişiklik yok ya da artmış; - ↓ = değişiklik yok ya da azalmış; ↓ = azalmış; ↕ = artmış ya da azalmış; (-) = değişiklik yok; SLUDGE = salivasyon, lakrimasyon, urinasyon, defekasyon, GI (diyare), emezis

lı olarak olarak hastanın izlenerek (monitörize edilerek) gerekiyorsa damar yolunun açılması, oksijen verilmesi ve vital bulgularının belirlenmesi gerekir (Şekil 14.1). Hastanın yaşamsal fonksiyonları güvence altına alındıktan sonra absorpsiyonun (emilimin) engellenmesi (dekontaminasyon), itrahın (atılımın) artırılması ve antidot uygulaması aşamaları gelmektedir.

2. Destekleyici tedavi

Yenidoğan ve küçük çocuklar glikojen depoları olmadığından, alkol bağımlıları ise karaciğer hasarı nedeniyle toksik maddelere bağlı hipoglisemiye daha duyarlıdır. Bilinç bozukluğu ve solunum baskılanması ile gelen her olguya, özellikle opioid aşırı doz alımını düşündüren klinik bulguları varsa (kolda antekübital alanda enjeksiyon izleri, toplu iğne başı büyüklüğünde pupil, bradikardi ve yüzeyel solunum gibi) 1-2 mg intravenöz nalokson verilmelidir. Propoksifen, fentanil, meperidin ve metadon gibi sentetik opioidlerle zehirlenme kuşkusu olan hastalarda naloksonun daha yüksek dozlarına gereksinim olabilir. Zehirlenmeye bağlı konvülsiyonların tedavisinde kullanılan en güvenli ilaçlar benzodiazepin grubundan diazepam, lorazepam ve midazolam'dır. Benzodiazepinlere dirençli konvülsiyonların tedavisinde fenitoin ve fenobarbital gibi diğer antikonvülzanlar uygulanabilir. Bilinç bozukluğu ve solunum baskılanması ile gelen hastalarda bir diğer uygulama da yatak-başı kan glukoz düzeyi ölçme olanağının olmadığı durumda konsantre dekstroz solüsyonlarının yetişkinde %30'luk çözeltiden 80 mL ya da %50'lik çözeltiden 50 mL; çocukta % 10'luk dekstroz çözeltisinden 2,5-5 mL/kg ya da % 20'lik çözeltiden 2-4 mL/kg intravenöz yolla verilmesidir. Dekstroz verilmesi önceden alkol bağımlılığı olan hastalarda Wemicke ensefalopatisini tetikleyebileceği için birlikte 100 mg tiamin parenteral uygulanır, ancak yararı tam olarak gösterilememiştir.

Zehirli örümcek, yılan ısırmaları ve akrep sokmalarında **temel ve ileri yaşam desteği ilkeleri** uygulandıktan sonra yara yeri temizliği ve tetanoz profilaksisi yapılmalı, uygun analjezik ile ağrı kesilmelidir. Isırma/sokma bölgesine kesi atıp kanatma ve turnike uygulama, yararsız olduğu gibi zaman kaybına ve enfeksiyon için uygun koşulların yaratılmasına neden olduğundan önerilmez. Ağrının giderilmesi amacıyla kısa süreli soğuk uygulaması yapılabilir. Kortikosteroid ve antihistaminik ilaçların profilaktik uygulaması bu durumlarda yararsızdır.

Tablo 14.2.
Tedavinin düzenlenmesinde yol gösterici serum düzeyleri

Parasetamol
Karbamazepin
Karboksihemoglobin, methemoglobin, sulfhemoglobin
Digoksin
Ağır metaller (kurşun, cıva, demir)
Lityum
Fenitoin
Salisilat
Teofilin
Alkoller (etil alkol, methanol, etien glikol)
Psödokolinesteraz aktivitesi

Tablo 14.3.
Anyon açıklı metabolik asidoza neden olan durumlar (MUDPILES akronimi)

Metanol, metformin zehirlenmesi
Üremi
Diyabetik ketoasidoz
Paraldehid, propilen glikol, propofol zehirlenmesi
İzoniazid, ibuprofen, iron (demir) zehirlenmesi
Laktik asidoz
Etanol, etilen glikol zehirlenmesi
Salisilat zehirlenmesi

Tablo 14.4.
Zehirlenen hastada emilimin engellenmesi ve atılımın artırılmasında kullanılan yöntemler

Antidot	Zehirlenme
Atropin sülfat	Organofosfatlı ve karbamatlı tarım ilaçları
Biperiden hidroklorür	İlaca bağlı distonik reaksiyon
Bromokriptin	Nöroleptik malign sendrom
Botulinum Antitoksin, (A, B ve E tipleri)	Botulismus
Dantrolen	Nöroleptik malign sendrom, malign hipertermi
Deferoksamin	Demir
Digoksin özgül antikoru	Kardiyak glikozidler
Difenhidramin	İlaca bağlı distonik reaksiyon
Dimerkaprol (BAL)	Kurşun, cıva, arsenik
Dimerkapto süksinik asid (DMSA)	Kurşun, cıva, arsenik
Etil alkol	Metanol, etilen glikol
Fomepizol	Metanol, etilen glikol
Flumazenil	Benzodiazepinler
Glukagon	Beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri
Hidroksikobalamin	Siyanür
Hiperbarik oksijen	Karbonmonoksid
İnsülin/dekstroz	Kalsiyum kanal blokörleri
Kalsiyum disodyum EDTA	Kurşun
Kalsiyum glukonat ya da klorür	Kalsiyum kanal blokörleri, hidroflorik asid
K vitamini	Kumadin grubu rodentisidler
Levokarnitin	Valproik aside bağlı hiperammonemi
Lökovorin	Metotreksat
Metilen mavisi	Methemoglobinemiye neden olan zehirlenmeler
N-asetilsistein	Parasetamol
Nalokson	Opioidler
Okreotid	Sülfonilüre grubu hipoglisemikler
Penisillamin	Kurşun, cıva, bakır
Pralidoksim(2-PAM)	Organofosfath tarım ilaçları
Piridoksin hidroklorür(B6 vitamini)	İzoniazide bağlı konvülziyon
Polivalan yılan antivenomu	Engerek yılan ısırması
Polivalan Yılan Antivenomu	Engerek türü yılan ısırması
Silibinin	Amatoksin içeren mantar zehirlenmesi

Elektrolit bozuklukları da tedavi edilmelidir. Aritmileri, hipotansiyon ve kardiyovasküler kolaps ve şoku önleme, konvülsiyonun önlenmesi ve tedavisi, asid–baz dengesinin düzeltilmesi, beyin ödeminin önlenmesi ve hipertermi- hipoterminin önlenmesi semptoma yönelik destekleyici tedavilerdir.

3. Emilimin engellenmesi (dekontaminasyon)

a. Deri, göz ve solunum yoluyla bulaşta dekontaminasyon: Zehirlenme etkeni deriye bulaşmışsa; hastanın tüm giysileri çıkartılır ve tüm vücut su ve sabunla yıkanır. Göze bulaşma varsa kontakt lensler çıkarılır, Laktatlı Ringer, serum fizyolojik ya da çeşme suyu ile her göz için en az 1L sıvı kullanılarak yıkanır ve hasta bir göz hastalıkları uzmanına gönderilir. Solunum yoluyla bulaş varsa; hasta ortamdan uzaklaştırılıp hemen oksijen verilmeye başlanır. İlerleyici hava yolu tıkanıklığı bulguları varsa erken entübasyon düşünülür.

b. Gastrointestinal dekontaminasyon: Zehirlenmelerde zehirlenme etkeni çoğu zaman ağızdan alındığından gastrointestinal kanaldan emilimin (absorpsiyonun) önlenmesi büyük önem taşır. Ancak buna yönelik yöntemlerin uygulanmasının morbidite ve mortaliteyi azalttığı, kontrollü klinik araştırmalarla kesinleştirilmemiştir.

Kusturma: Evde görülen veya zehirlenme etkeni içildikten hemen sonra hastaneye getirilen hastalara ilk yarım saat içinde ipeka şurubu içirilerek uygulanan bir dekontaminasyon yöntemidir. Orogastrik mekanik irritasyon, bakır sülfat, tuzlu su, hardallı su, apomorfin ve diğer emetikler gibi yaklaşımlar kullanılarak kusma refleksini uyarma güvenli olmadığından kullanılmamalıdır. **İpeka şurubu,** ağız yoluyla verilen, kusmayı 15-30 dakika sonra başlatan bir ilaçtır. İçinde bulunan emetin ve sefalin ile gastrointestinal kanalda lokal irritan etki yaparak ve merkezi sinir sisteminde kemoreseptor trigger zone'u (bkz. 98. Konu) uyararak emetik etki yapmaktadır. Türkiye'de çoğu sağlık kuruluşunda bulunmamaktadır. Zehirlenme tedavisinde sağlık kuruşunda hastaya ipeka şurubu uygulaması, etkiliğini gösteren kanıt olmadığından artık kullanılmamaktadır. Ayrıca, daha önce kusmuş olanlar, asid ya da alkali içeren kostik maddelerle zehirlenmeler, 6 aydan küçük çocuklar, koma, stupor ya da deliryum hali, merkezi sinir sistemini stimüle eden maddelerle zehirlenmeler, petrol distilasyon ürünleri ile zehirlenmeler, öğürme refleksi kaybolanlar,

pıhtılaşma bozukluğu olanlar ve konvülsiyon geçirenler kusturulmamalıdır.

Mide yıkaması: Mide yıkaması yetişkinler için 36-44 French, çocuklar için 22-24 French çapındaki orogastrik borular (Gaucher borusu gibi) ile yapılmaktadır. Nazogastrik tüpün çapı çok küçük olduğundan etkili yıkama sağlayamaz. Deneysel araştırmalarda mide yıkaması ile çıkarılan işaretlenmiş madde miktarlarının çok değişken olduğu (% 35-56) ve zehirlenme etkeninin alınmasından sonra geçen zamanla azaldığı bulunmuştur. Amerika ve Avrupa Klinik Toksikoloji ve Zehir Danışma Merkezleri Derneklerinin yayınladıkları raporda, mide yıkamasının yaşamı tehdit eden miktarda zehiri ağız yoluyla almış ve semptomu olan hastalarda ilk 1 saat içinde uygulanabileceği belirtilmiştir. Emilimi geciktiren ilaçların alınması, çok miktarda ilaç alınması ve barsak seslerinin yokluğu daha geç başvuran hastalarda da mide yıkamasının etkin olabileceğini düşündürebilir; ancak etkinliği kesin olarak kanıtlanmamıştır. Mide yıkaması, tedavideki etkililiği tartışmalı olduğundan, ağız yoluyla zehirlenen her hastada **uygulanmamalıdır.** Zehirlenme etkeninin az miktarda alındığı ve aktif kömüre iyi bağlandığı biliniyorsa mideyi boşaltmaksızın sadece kömür uygulanabilir.

Kostik maddelerle zehirlenmelerde yalnızca **nazogastrik mide kateteri** aracılığıyla aspire etmek suretiyle boşaltmaya, bazen başvurulabilir. Özellikle metabolik asidoza neden olabilen asid niteliğindeki kostik zehirler alındığında en az travmatik girişim olduğu için tercih edilebilir.

Mide yıkamasının en önemli komplikasyonu yıkama tüpünün yanlışlıkla trakea veya ana bronşlardan birine yerleştirilmesidir. Özefagusta hasar, hipotermi, hiponatremi, su zehirlenmesi, kalp atım hızında artış ve ciddi EKG değişiklikleri mide yıkaması için önemli komplikasyonlarıdır. Mide yıkamasının donanımlı sağlık kuruluşlarında uygulanabilecek bir yöntem olduğu akıldan çıkartılmamalıdır. Ayrıca mide yıkaması için küçük çocuklar ve yenidoğanda fazla miktarda sıvı ve özellikle çeşme suyu kullanımı hipotermi ve elektrolit denge bozukluğuna neden olabilmektedir.

Aktif kömür: Odun ve çeşitli organik maddelerin distilasyonu ve daha sonra yüksek ısıda aktive edici maddlerle adsorpsiyon kapasitesinin artırılması sonucu elde edilen bir antidottur. Partikülleri oldukça küçük olmasına karşın toksik maddelerin adsorpsiyonu için çok geniş yüzey alanına (1000-3500 m2/g) sahiptir. Ayrıca tekrarlanan dozlarda verildiğinde trisiklik antidepresanlar, teofilin ve fenobarbital gibi ilaçların enterohepatik dolaşımını engelleyerek de eliminasyonlarını artırabilir. Çok sayıda ilaç ve toksini bağlayabilmesine karşın demir, kurşun, arsenik, lityum, etanol, kostik maddeleri ve hidrokarbonları bağlamaz. Zehirlenen hastalara 1 g/kg (100 grama kadar) veya aktif kömür:ilaç oranı 10:1 olacak şekilde ağız yoluyla veya nazogastrik sonda yoluyla bir kezde verilir. Aktif kömür enterohepatik dolaşıma giren ilaçlarla, barsakta açılan veya yavaş salımlı tabletler ya da kapsüllerle veya yarılanma ömrü uzun ilaçlarla olan zehirlenmelerde 4 saat aralıklarla **tekrarlanan dozlarda** verilebilir.

Ülkemizde hekimler tarafından kolay bulunması nedeniyle aktif kömür olarak uygulanan **"Eucarbon"** çok az miktarda aktif kömür ve yanı sıra pek çok katkı maddesini de içermesi nedeniyle kullanılmamalıdır. Zehirlenmelerde kullanılmak amacıyla pazarlanan aktif kömür eczanelerde bulunmaktadır.

Aktif kömür uygulaması ile ilişkili en önemli komplikasyon pnömotoraks ve ampiyem ile sonuçlanabilen aspirasyondur. Aktif kömür genellikle inert bir madde olarak kabul edilmesine karşın deneysel araştırmalar aspire edilen aktif kömürün akciğerlerde parankima hasarı veya bronşiolitis obliterans'a neden olabildiğini göstermiştir. Bu nedenle zehirlenme tedavisinde rutin olarak uygulanmamalı, etkenin toksik dozda alındığı durumda tercihan ilk 1 saat içinde verilmelidir.

Kolestiramin: Anyon değiştirici bir reçine olan kolestiramin kardiyak glikozidlerden dijitoksinin eliminasyonunu artırır. Ayrıca aspirin, parasetamol gibi zayıf asidik ilaçları adsorbe ederek emilimini azaltır.

Katartikler (müshiller): Magnezyum sülfat, magnezyum sitrat ve sorbitol gibi katartikler özellikle çocukluk yaş grubu ve yaşlılarda kolayca sıvı-elektrolit denge bozukluğuna neden olduklarından zehirlenmelerde katartik kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca magnezyum tuzu şeklinde olanların santral sinir sistemi depresyonu varsa onu artırma riski vardır.

Tüm barsak irrigasyonu: Polietilen glikol-elektrolit lavaj solüsyonunun (PEG-ELS) oral veya nazogastrik sonda aracılığı ile 500 ml/saat hızında ve rektumdan temiz sıvı gelinceye kadar verilerek yapılan mekanik bir dekontaminasyon yöntemidir. Çok miktarda içilen toksik maddelerle, geciktirilmiş salan farmasötik şekildeki ilaçlarla veya demir, lityum ve kurşun gibi aktif kömürün adsorbe edemediği toksik maddelerle zehirlenmelerde etkili olduğu bildirilmektedir.

4. Eliminasyonun (itrahın) artırılması

Pek çok ilaç ve toksik maddenin hızlı eliminasyonu çoğu zaman pratik ve güvenli değildir. Ayrıca zehiri uygun bir şekilde elimine etmek için farmakokinetik bilgisinin toksikokinetiğe uyarlanması gerekmektedir.

Eliminasyonu artırma yöntemleri

a. İdrarın alkalileştirilmesi: Zayıf asid yapısındaki salisilat ve fenobarbital gibi ilaçlarla zehirlenmelerde intravenöz yolla sodyum bikarbonat verilerek iyon tuzağı mekanizması (bak 2. Konu) ile bu ilaçların böbrekten atılımı artırılmaktadır. Zayıf baz karakterindeki ilaçlarla zehirlenmelerde idrarın asidleştirilmesi ise oluşabilecek metabolik asidozun ciddi komplikasyonları nedeniyle kullanılmamaktadır.

b. Hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve hemofiltrasyon: Bu invaziv yöntemlerin uygulama koşulları, zehirlenmenin ciddiliği ve komplikasyonları ile toksik maddenin dozuna, fizikokimyasal özelliği ve kinetiğine bağlıdır. Uygulanan yöntem toksik maddenin total klerensini % 30 ya da daha fazla oranda artırıyorsa değer taşımaktadır. Bu yöntemler özellikle endojen klerensi düşük olan alkoller (etanol, metanol, etilen glikol gibi), lityum, salisilat ve teofilin zehirlenmelerinde uygulanabilmektedir. Kan hacimleri

düşük olan küçük çocuklarda hemodiyaliz ve hemoperfüzyon uygulanması teknik olarak zor yöntemlerdir.

c. Kan değiştirme (değiştokuşlu [exchange] transfüzyon): Total kan hacminin değiştirildiği bu yöntem özellikle yenidoğanda diğer yöntemlerin uygulanamadığı veya toksik maddelerin kanda bulunduğu durumlarda yararlıdır. Kan değiştirmenin yenidoğanda teofilin zehirlenmesinde başarıyla uygulandığı bildirilmektedir.

d. Yinelenen dozda aktif kömür uygulaması: İlacın veya toksik maddenin enterohepatik veya enteroenterik dolanımını engeller. Kolay ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Fenobarbital, teofilin, fenitoin, dijitoksin, salisilat ve karbamazepin gibi ilaçların yarılanma ömrünü kısalttığı gösterilmiştir. İleus veya barsak tıkanması olan hastalarda uygulanmamalıdır.

e. MARS (Moleküler adsorban resirkülasyon sistemi): Bu yöntemin diltiazem, fenitoin ve teofilin gibi proteine bağlanma oranı yüksek toksik maddelerin atılımının artırılmasında etkili olduğu olgu sunumlarında gösterilmiştir. Bununla birlikte pahalı olması ve teknik olarak uygulama zorluğu nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

5. Özgül antidotla tedavi

Akut zehirlenmelere neden olan kimyasal etkenlerin ancak bazılarına karşı özgül antidotlar vardır. Antidotlar toksik maddelerin etkilerini önleyen veya ortadan kaldıran kimyasal, fizyolojik veya farmakolojik antagonistlerdir. Antidotlar, yerinde kullanıldığında zehirlenen hastanın tedavisinde yaşam kurtarıcı olabilmektedir. Türkiye'de antidotlar Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Zehir Araştırmaları Müdürlüğü tarafından bölgesel hastanelerde stoklanmakta ve İl Sağlık Müdürlükleri eşgüdümüyle bu hastanelerden temin edilebilmektedir (Tablo 14.4). Son yıllarda zehirlenme tedavisinde hiperinsülinemik öglisemi ve lipid emülsiyonlarının etkililiğini değerlendiren araştırmalar yapılmaktadır.

Hiperinsülinemik öglisemi

Kalsiyum kanal blokörleri ile zehirlenmede hipotansiyon, hipopotasemi, kalpte ritim bozuklukları, metabolik asidoz ve hiperglisemi oluşmaktadır. Yüksek dozda insülin tedavisinin glukozun yağ ve kas dokusuna alınmasını artırdığı, sitozoldeki kalsiyum düzeyini düşürdüğü ve hücre içi potasyum hareketini artırdığı saptanmıştır. Hiperinsülinemik öglisemi uygulanmasından 30 dakika sonra kalsiyum kanal blokörleri ile zehirlenmenin belirtilerini düzelttiği saptanmıştır. İnsülinin 1U/kg intravenöz bolus uygulaması 0.1-1 U/kg/saat infüzyonla sürdürülür. Kan şekeri 250 mg/dL altında olan hastalarda 25-50 mL konsantre dektroz (%30-50) bolusu 0.5g/kg/saat infüzyonla sürdürülür. Kan şekeri 100-200 mg/dL olacak biçimde doz ayarlanır. Sistolik kan basıncı 90-100 mmHg arasında tutulur.

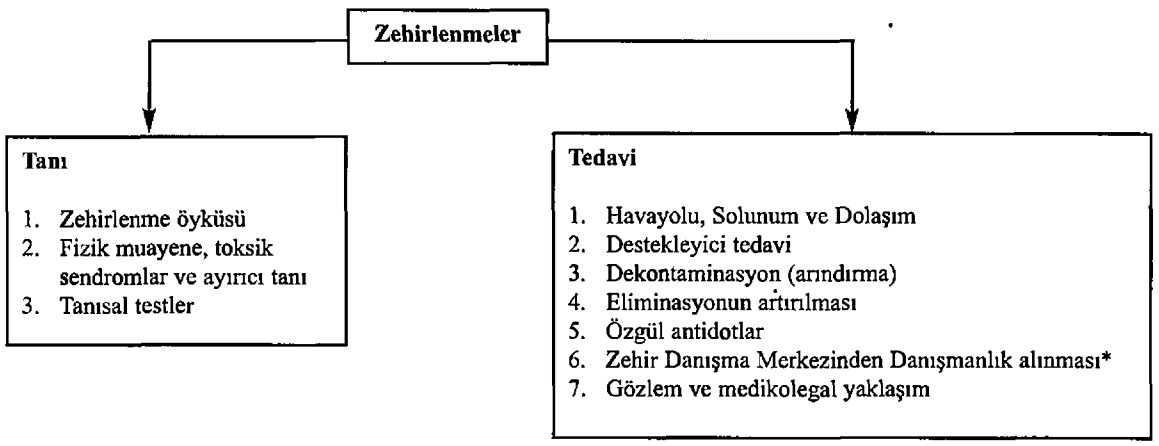
İntravenöz lipid emülsiyonu

İntravenöz lipid emülsiyonu(ILE) tedavisinin lokal anesteziklere bağlı nörotoksisite ve kardiyotoksisitenin tedavisinde etkili olduğu biliniyordu. Son yıllarda deneysel hayvan çalışmalarında bupivakain, klomipramin, verapamil ve propranolol zehirlenmesinde ILE'un yararlı olduğu gösterilmiştir. ILE'un kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte lipofilik toksinlerin sanal dağılım hacmini toksinleri damar kompartmanına kaydırarak azalttığı ve böylece hedef doku konsantrasyonunu sınırladığı düşünülmektedir. Yağların mitokondrideki metabolizmasının inhibisyonu, mitokondriye yağ asidi alımında bozukluk ve lokal anestezik toksisitesiyle ilişkili potasyum ve kalsiyum kanallarının aktivasyonu ile de etki ettiği ileri sürülmektedir. ILE, standart tedaviye yanıt vermeyen lipofilik ilaçlarla ciddi zehirlenmede kullanılmaktadır. ILE %10-30'luk solüsyonlarda bulunmaktadır. Tedaviye %20'lik ILE'nin 1.5 ml/kg intravenöz bolus ile başlanır, 0.25 mL/kg/dakika hızda 60 dakikalık infüzyonla devam edilir. Hipotansiyon devam ederse infüzyon hızı 0.5 mL/kg/dakika'ya çıkarılır.

6. Zehir danışma merkezinden danışmanlık alınması

Türkiye'de hizmet veren Zehir Danışma Merkezleri (ZDM)'ler toplumda bireylere ve sağlık personeline zehirlenmeler konusunda doğru ve hızlı bilgi kaynağı olarak yarar sağlamaktadır (Şekil 14.1). Ayrıca ZDM'ler zehir-

Şekil 14.1. Zehirlenen hastada eş zamanlı olarak uygulanması gereken tanı ve tedavi çizelgesi



* **Zehir Danışma Merkezleri**

- Refik Saydam Hıfzıssıhha İlaç ve Zehir Danışma Merkezi: UZEM (114)
- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi: 0-232-4123939

lenme nedeniyle başvuruların önemli bir bölümünü hastaneye gelmeden çözümleyerek acil servislerin yükünü azaltmaktadır.

7. Gözlem ve medikolegal yaklaşım

Akut zehirlenme olguları hava yolu açıklığı, solunum ve dolaşımı sağlandıktan sonra vital bulguların izlenebileceği sağlık kuruluşlarına sevkedilmelidir. Tedavi için daha önce ilaç verilmiş veya başka bir girişim yapılmışsa hastaya veya yakınına verilecek bir yazı ile bu, belirtilmelidir. İlaçların yavaş–salan hapları alınmışsa zehirlenme belirtileri geç ortaya çıkar; bu şekilde alınmasalar bile bazı ilaçların ya da maddelerin de zehirlenme belirtileri absorpsiyonları görece hızlı olsa bile geç ortaya çıkar (aspirin, parasetamol, trisiklik antidepresanlar, atropin–difenoksilat karışımı, demir tuzları ve parakuvat gibi). Zehirlenmenin bunlarla olduğu biliniyorsa hastaneye sevk için belirtilerin ortaya çıkması beklenmemelidir.

Semptomu olmayan hastalar, zehirlenme etkeni olan toksik maddelerin türüne, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine bağlı olarak değişen sürelerde izlenmelidir. Semptomu olan hastalar ise klinik bulgular ortadan kalkıncaya kadar gözlem altında tutulmalıdır. Örümcek, akrep ve yılan gibi hayvan ısırma ve sokmalarında 10 yaşın altındaki çocuklar ve 65 yaş üzeri hastalar daha fazla risk altında olduklarından gözlem süresi en az 24 saat olmalıdır. Zehirlenme olgularının adli olgular olduğu unutulmamalıdır.

15. Konu
REÇETE YAZMA KURALLARI VE AKILCIL İLAÇ KULLANIMI

Ahmet Akıcı, Şule Oktay ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • I. Reçete Yazma Kuralları • Müstahzar ve Formülasyon Şeklindeki İlaç Reçeteleri • Bir İlaç İçin Yazılmış Reçetenin Bölümleri • Reçetede İlaçlar Arasındaki Geçimsizlik • Kontrol Altındaki Narkotik ve Psikotrop İlaçlara Ait Reçeteler • Reçetelerin Tekrarlanması • Reçetedeki Kısaltmalar • Reçete Örnekleri • Reçetesiz İlaçlar • Elektronik Ortamda Yazılan Reçete • II. Akılcıl İlaç Kullanımı • Türkiye'de Akılcıl Olmayan İlaç Tedavisi Örnekleri • Akılcıl Olmayan Reçete Yazma ve İlaç Kullanımının Nedenleri ve Sonuçları • Çözüm Önerileri • Akılcıl İlaç Tedavisi İçin Uygulama İlkeleri •

Tıpta kullanılan ilaçlar genellikle ilaç ürünleri ("drug product") şeklinde hazırlanmış olarak, ilgili yasa hükümlerine göre kurulmuş eczanelerde eczacının denetimi ve gözetimi altında kullanıma sunulurlar. İlaç ürünlerine "müstahzar" adı da verilir. İlacın eczaneden sağlanması özel ilaç kategorileri dışında, mutlaka reçete karşılığında olur. Reçete yazma (düzenleme) yetkisi, tıp doktorlarına ve diş hekimliğinde kullanılan kısıtlı sayıda ilaçlar için diş hekimlerine verilmiştir: Veteriner hekimliğinde kullanılan ilaçlar veteriner hekimler tarafından reçetelenir.

Reçete yazma genellikle şekille ilgili belirli kalıplara ve standart kurallara uyularak yapılır. Ancak reçeteye yazılacak ilaçların hastanın gereksinimine ve içinde bulunduğu koşullara uygun olarak seçilmesinde daima akılcıl ilaç kullanımı ile ilgili kavram ve kurallar dikkate alınır. Aralarındaki yakın ilişki nedeniyle bu iki konu birlikte ele alınmış ve aşağıda ilk bölümde reçete yazma kurallarına ve ikinci bölümde akılcıl ilaç kullanımı ile ilgili esaslara değinilmiştir.

I. REÇETE YAZMA KURALLARI

Reçete, reçeteyi yazan hekimden, ilacı verecek kişiye (eczacıya) yazılan bir talimattır. Ancak tedavinin başarısızlığında hastanın tedaviye uyunçsuzluğunun çok önemli bir payı olduğundan, reçete hastanın da anlayacağı biçimde yazılmalıdır. Reçete yazarken belirli kalıplara ve kurallara uymak gerekirse de esas yönünden en önemli nokta hekimin yeterli bir farmakoloji bilgisine sahip olmasıdır. İlaçların etkileri, etkileşmeleri, bazı farmakokinetik özellikleri, dozları ve toksikolojik özellikleri iyi bilinmeden sadece belirli kalıpları bilmekle hastanın gereksinimine yanıt veren akılcıl bir reçete yazılamaz. Hastada iyi bir tedavi yapabilmek için gereken diğer bir nokta, hekimin farmakoloji bilgisini klinik durumlara uygulayabilme yeteneğini kazanmış olmasıdır. Kısaca "akılcıl reçete yazma", doğru tanı koyma önkoşulu ile başlayan ve bu Konunun ikinci bölümünde sözü edilen ilkelere uyulmasını gerektiren bir süreçtir.

Reçetede bulunması gereken minimum bilgiler ile ilgili olarak her ülkenin kendi standartları ve hangi ilaçların reçeteli satılması gerektiğine, bunları kimlerin reçete edebileceğine dair yasa ve düzenlemeleri vardır. Reçete yazma her hekimin mesleki hakkıdır; ancak özel indikasyonlarda kullanılan az sayıda ilacın ilgili uzmanlar tarafından yazılması veya bazı ilaçların sadece hastanede yatan hastalarda kullanılması şartı söz konusu olabilir. Hastanın tedavisi ile ilgili geçerli bir uzman raporu varsa bu tür ilaçların reçetesinin tekrarlanması aile hekimleri tarafından yapılabilir. Türkiye'de halen sınırlı sayıda bazı ilaçlar dışında, tüm ilaçların reçeteyle satılması yasalarla zorunlu kılınmıştır; başta değinildiği gibi insanda kullanılan ilaçları (özel resmi adıyla "beşeri" ilaçları) yalnızca hekimlerin ve diş hekimliğinde kullanılan kısıtlı sayıda ilaç için diş hekimlerinin reçeteye yazma yetkisi vardır.

İlaçların hangilerinin reçeteli ya da reçetesiz kullanılabileceği, hangilerinin kontrole tabi reçeteye yazılma zorunluluğunun olduğu, hangilerinin ne oranda geri-ödeme kapsamında işlem gördüğü vb. konularda ülkelerin sağlık otoritelerinin ve **geri-ödeme*** kurumlarının farklı tasarrufları bulunabilir. Son yıllarda Türkiye'de sağlık kuruluşları ve sosyal güvenlik sistemleri ile ilgili alt-yapı düzenlemelerini takiben, reçetelerin yazıldığı kuruluşları ve geri-ödeme sistemlerini ilgilendiren bir dizi köklü değişiklik olmuştur. Eskiden **Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK),** Bağ-Kur, Emekli Sandığı gibi farklı çatılar altında verilen sağlık hizmetleri **Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)** adı altında bir çatıda toplanmıştır. 2012 yılı itibari ile Zorunlu Genel Sağlık Sigortası (GSS) uygulamasına geçilmiştir. Bu alanda verilen sağlık hizmetlerinin bilhassa alım gücü düşük Yeşil Kart sahiplerini ilgilendiren yeni düzenlemeleri ise halen sürmektedir. Bu düzenlemeler tamamlandığında tüm T.C. vatandaşlarının sağlık sigortasına kavuşması planlanmaktadır. Türkiye'de halen SGK kapsamında hak sahiplerine yazılan reçeteler kısmi geri-ödemeye tabidir; reçete bedelinin büyük kısmı SGK tarafından karşılanır (bkz. 1. Konu). Özel sağlık sigortası hak sahiplerinin reçetelerindeki geri-ödeme işlemleri ise yapılan sözleşme kapsamında belirtilen oranlar üzerinden yürütülür. Geri-ödemesi SGK tarafından yapılan reçetelerde ilaç bedelinin kurum tarafından ödenmeyen az bir kısmı Maliye Bakanlığı tarafından "katılım payı" adı altında değişik usullerle hastadan tahsil edilir. Maliye Bakanlığı bu reçeteler için uygulanacak geri-ödeme koşullarını (hangi ilaçların geri-ödemesinin yapılacağı, hangi kısıtlayıcı tedbirlerin uygulanacağı, bunları hangi hekimlerin

* Geri-ödeme deyimi İngilizce ve Fransızcadaki "reimbursement" sözcüğünün karşılığıdır. Uygulama Türkiye'de aslında "geri-ödemesiz" biçimde yapılmaktadır, fakat adı değiştirilmemiştir. Batı ülkelerinde sağlık sigortası kapsamındaki kimseler eczanede reçetesini yaptırırken ilacın bedelini eczaneye cepten öder ve sonra faturayı sigorta kuruluşuna vererek ilaç bedelini geri ödetir. Türkiye'de ilaç bedeli sigortalı tarafından ödenmez, bunu sigorta kuruluşundan eczacı tahsil eder. Dolayısıyla Türkiye'de bu şekilde ödemeye tabi olan ilaçları "bedeli ödenecek ilaçlar" olarak adlandırmak daha isabetli olabilir. Reçete yazma bağlamında geri-ödemeden fazla söz edilmesinin nedeni ülkemizde geri-ödemeye tabi reçeteyle ilaç tüketiminin, toplam ilaç tüketiminin çok büyük bir kısmını oluşturmasıdır.

yazabileceği, bir reçetedeki ilaç sayısının ve miktarının üst limitleri vb.) daha önce kendisi belirlerken, 2010 yılı itibariyle bu konularda SGK tarafından yayımlanan "Sağlık Uygulama Tebliğleri"ni (SUT) esas almaktadır. Geri-ödemeye tabi ilaçlardan bazılarının (örneğin bifosfonatlar, kilo kaybettirici ilaçlar, glokom ilaçları, kanser ilaçları vb. gibi) reçetesi ile birlikte eczaneye ilgili uzmanlar tarafından yazılmış bir raporun da verilmesi gerekir. Yataklı sağlık kuruluşlarında yatarak tedavi gören hastaların ilaçları ise hastane eczanesinden temin edilmek üzere "yatan hasta ilaç istem tabelası/elektronik sistemi"ne yazılır. Hastane eczanesinde o sırada bulunmayan ilaçlar ise reçeteye yazılmak ve "yatan hasta olduğu, ilacın hastane eczanesinde bulunmadığı" matbu bilgileri reçete üzerine yazılmak suretiyle serbest eczanelerden temin edilebilir. Geri-ödemeye tabi belirli kan ürünleri gibi pahalı, az sayıda ilaç için mor ve turuncu reçete uygulaması getirilmiştir. Özel sağlık sigortası yapan şirketler, sigortaladıklarının ilaç ve diğer sağlık bakım masraflarının geri ödenmesi ile ilgili kendi koşullarını belirler ve bunu sigorta edilen kişilere bildirirler. Hastanın durumuna göre bu koşullara uygun reçete yazılmalıdır. Bunları dikkate almadan yazılan reçetelerin, hastanın geri-ödeme sistemlerinden yararlanma avantajını azaltabileceği hatta da tümüyle ortan kaldırabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Reçete kağıt üzerine ya da günümüzde giderek yaygınlaştığı üzere elektronik ortama yazılabilir. Üzerinde yasal olarak bulunması gereken bilgiler bulunmak koşuluyla, **reçete herhangi bir kağıt üzerine yazılabilir.** Ancak genellikle üzerinde hastane ve/veya hekim ile ilgili bilgilerin basılı olarak bulunduğu özel reçete formları kullanılır. Yazılan bir reçetenin en önemli özelliği **okunaklı** ve **anlaşılır** olmasıdır ve verilmesi gereken ilaç ürününü tam olarak tanımlamalıdır. **Kötü el yazısı yanlış anlamalara neden olur** ve okunaklı yazmak hekimin yasal sorumluluğudur. Yukarıda da belirtildiği gibi, hem ilacı hastaya verecek kişinin, hem de hastanın reçeteyi okuyup anlayabilmesi için, reçetedeki açıklamalar Türkçe yazılmalıdır, Latince veya diğer yabancı dillerdeki sözcükler ve kısaltmalardan kaçınılmalıdır. Reçete **silinemeyen mürekkepli kalemle** yazılmalıdır. Aşağıdaki bilgiler reçetede bulunursa, hastanın tedavisi ile ilgili olarak ortaya çıkabilecek pek çok tıbbi hata önlenmiş olacaktır.

Reçetede bulunması gereken bilgiler

Reçeteyi yazan hekim ile ilgili bilgiler: Boş bir reçete formu üzerinde, genellikle önceden basılmış olarak aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır: **Hekimin adı ve soyadı, ünvanı (Dr/Uzman), diploma tescil numarası, adresi,** hasta ve/veya eczacının kendisine ulaşabileceği **telefon numarası** ya da bu amaçla tahsis ettiği **e-posta adresi** vb. erişim bilgisi. İlaçları hastaya vermeden önce eczacının bu bilgileri kontrol edip, reçete ile ilgili herhangi bir sorusu varsa hekime ulaşabilmesi gerekir. Sağlık bakım kuruluşlarında çalışan hekimler, o kuruluşun adını taşıyan basılı reçete formlarını kullanabilir ve kendi kişisel bilgilerini taşıyan kaşeyi (mührü) reçete yazmayı tamamladıktan sonra altına basar, tarih atıp imzalar. Reçetede **hekimin imzası** mutlaka bulunmalıdır. Elektronik ortamda yazılacak reçetelerde de bu bilgilerin standart bir yazılımla ve şifre yoluyla uygulanması mümkündür.

Reçetenin yazıldığı tarih: Reçete formunun üst kısmında bulunmalıdır. Çoğu ülkede reçetenin geçerli sayılması için bir zaman sınırlaması yoktur. Ancak reçetenin yasal önemi bulunduğundan, eczacı eski tarihli reçeteleri vermeme hakkına sahiptir. Bazı ülkelerde eczacı 3-6 aydan daha eski reçetelerde yazılı ilaçları vermez. Bilindiği gibi çoğu kez hastalar reçete tekrarı için hekime başvururlar. Hekimin özellikle hasta kendi kontrolunda değilse, birkaç aydan eski reçeteleri, hastayı yeniden değerlendirmeden tekrar etmesi, hastanın tıbbi durumunda değişiklik olmuş olma olasılığı nedeniyle, sakıncalıdır. Reçetenin tanzim tarihi bu açıdan da önem taşır. Ayrıca reçete tarihi geri-ödeme koşulları açısından da önemli olabilir. Örneğin SGK önceden kendisi ile anlaşma yapmış olan eczanelerden reçetenin tanzim tarihinden itibaren dört iş günü içinde temin edilen ilaçlar için geri ödeme yapar.

Hasta ile ilgili bilgiler: Hastanın adı ve soyadı, yaşı (çocuklar ve yaşlı kişiler için bilhassa önemlidir), **cinsiyeti, adresi** reçetede bulunmalıdır. Bazı ülkelerde reçete üzerine **tanının** da yazılması zorunluluğu vardır. Türkiye'de geri-ödemeye tabi reçeteler dışında böyle bir zorunluluk olmamakla birlikte, istisnai haller dışında tanının reçeteye yazılmasına özen gösterilmelidir. Geri-ödemeye tabi reçetelerde bunlara ek olarak hastanın T.C. kimlik (vatandaşlık) numarasının yazılması da zorunludur. Reçetede yer alması istenen hastanın adres bilgisi olarak kendisiyle en kolay iletişime geçilebilecek ikametgah adresi/telefon/e-posta bilgilerinden kendi tercihi olan iletişim bilgisiyle yetinilebilinir.

İlaçla ilgili bilgiler

Bir ilaç veya ilaç ürünü (müstahzar) reçetelenmek istendiği zaman, reçete üzerinde ilaçla ilgili olarak yazılması gereken ifade ve bilgiler 4 bölüme ayrılır. Bunlar: 1. *Superskripsiyon*, 2. *İnskripsiyon*, 3. *Subskripsiyon* ve 4. *İnstruksiyon* diye adlandırılır. Bu bölümlere ayırma reçete yazma işlemini öğretme bağlamında ve hekime alışkanlık kazandırma bakımından önemlidir.

1. Süperskripsiyon: Geleneksel olarak reçetenin başına Latince "alınız" anlamına gelen Recipe kelimesini temsil eden R veya Rp (Rx değil) harfleri veya simgeleri yazılır. Süperskripsipyon adı verilen bu kısım bir formaliteden ibarettir.

2. İnskripsiyon: İlacın veya ilaç ürününün adının, farmasötik şeklinin ve varsa yitiliğinin yazıldığı kısımdır.

İlacın/ilaç ürününün adı: Günümüzde ilaçların pekçoğu müstahzar şeklinde özel adlarla ve belirli sayıda farmasötik şekil içeren özel ve bölünemez ambalajlar içinde eczanelerde satışa sunulmuşlardır. Ancak hekimin, aktif madde anlamındaki ilaçları kendine özgü veya yerleşmiş bir formülasyon şeklinde de reçeteye yazması mümkündür; bu şekildeki formülasyona **majistral** ilaç veya **majistral** formülasyon ve bu şekildeki reçetelere **majistral reçete** adı verilir. Majistral reçetedeki ilaç, reçete eczaneye geldikten sonra, yazılı formülasyona göre eczacı tarafından galenik farması yöntemlerine uyularak hazırlanır (ayrıntılı bilgi için bkz. 9. Baskı 1. Cilt 15. Konu). Reçeteye ilaç ürünü şeklinde ilaç yazılmasının hekim, eczacı ve hastaya sağladığı kolaylık ve rahatlık nedeniyle, günümüzde reçeteye ilaçlar çoğu kez müstahzar şeklinde yazılırlar ve eczanelerde majistral ilaç yaptırılması seyrek

görülen bir durumdur. Ayrıca eczanelerin nerdeyse hiçbirinde majistral reçetedeki formülasyonu yapmak için gereken bileşenler (ilaç maddesi ve eksipiyanlar) bulundurulmaz.

İlaç ürünü şeklindeki ilaçlar için bazı ülkelerde jenerik ad, yani etkin maddenin adı reçeteye yazılır. Ülkemizdeki genel uygulama ise ilaçların ticari adları ile reçete edilmesidir. Ancak hekim isterse jenerik adı yani etkin maddenin standart adını da (bkz. 1. Konu) reçeteye yazabilir. Böyle bir durumda, ilacı taşıyan genellikle çok sayıdaki eşdeğer ilaç ürününden eczanede bulunan hangisini vereceği hakkında eczacının karar verme yetkisi vardır. Reçeteye ticari adlar yazılmışsa ve geçerli tıbbi nedenlerle, eczacının diğer bir ticari ürünü vermesi istenmiyorsa, reçetenin üzerine "benzerini vermeyiniz" veya "yazılan ilaç ürününü veriniz" şeklinde uyarı konulması gerekir. Aksi halde eczacı reçetede yazılı ilacın farmasötik eşdeğerini verme hakkına sahiptir. Hekimin "reçetede ticari ismini yazdığı ilacın değiştirilmemesi"ne yönelik tasarrufu günümüzde sadece geri-ödeme sisteminden yararlanmayan hastalara ait reçeteler için geçerlidir. Son yıllarda geri-ödemesi yapılan ilaçlara SUT çerçevesinde "eşdeğer (veya benzer)" ilaç uygulaması getirilmiştir. Bu sayede eczacının reçetede ticari ismi yazılı ilacı değiştirmesi işlemi çok kolaylaşmıştır. Bu uygulama birçok bakımdan eleştirilmekle birlikte "ucuz ilaç" tercihi bağlamında sürdürülmeye devam etmektedir. SGK'nın kullandığı **Medula Eczane Provizyon Sistemi** reçeteye yazılı ilacın elektronik ortamda eşdeğerlerini göstermekte ve eczacı bu eşdeğer preparatlardan geri-ödeme şartlarına uyan herhangi birisini hastaya verebilmektedir. Sağlık Bakanlığının ilaç ürünlerinin ruhsatlanması ve pazarlanması ile ilgili yönetmeliğe göre farmasötik eşdeğer ilaç ürünlerinin gereken durumlarda, biyoeşdeğer olduğu kanıtlanmadan piyasaya çıkmasına izin verilmez. Farmasötik eşdeğer müstahzarların biyoeşdeğerliği kanıtlanmamışsa bir müstahzar yerine farmasötik eşdeğerinin kullanılması, aynı tedaviyi sağlamayabilir.

İlaçların jenerik adlarının yazımında Türkçe'deki okunuşları esas alınmalıdır. **Türk Farmakopesi** bu bakımdan standart bir kaynak işlevi görebilirse de 1974'den beri basılmış bir farmakopemiz yoktur. Ulusal farmakope olarak resmen Avrupa Farmakopesi kabul edilmiş, fakat Türkçe'ye çevirisi tamamlanıp bastırılmamıştır. Türkiye'de pazarlanmış ilaçların Türkçe'de okundukları şekilde yazımını gösteren resmi bir başvuru kitabı halen yoktur. Bu konuda farmakoloji kitaplarından ve formülerlerden yararlanılabilir. Türkçe okunuşa esas alınan yabancı dildeki genel (jenerik) ilaç adları, az sayıda ilaç için çeşitli batı ülkelerinde az veya çok fark gösterebilir; örneğin aynı ilaca Fransa'da ve ABD'de "phenobarbital", İngiltere'de ise "phenobarbitone" denmesi gibi. Ancak ilaç ürünü adları ambalajının üzerinde belirtildiği gibi aynen yazılır. Türkçe okunuşa göre değiştirilemez. Reçetede müstahzar adlarının ve jenerik ilaç adlarının okunaklı bir şekilde yazılması gerekir. Günümüzde kullanılan ilaçların ve ilaç ürünlerinin ad benzerliği nedeniyle yanlışlığa yol açanlarının sayısı küçümsenemeyecek kadar fazladır.

Farmasötik şekil: Aynı etkin maddenin ya da aynı ilaç ürününün aynı ticari ad taşıyan birden fazla farmasötik şekilde üretilmiş ürünü olabilir. Bu nedenle reçetede verilen ilacın tablet, draje, süspansiyon, ampul vb. farmasötik şekli belirtilmelidir. Bunun için kısaltma yapılması yanlış anlamalara neden olabileceğinden, farmasötik şekil açıkça ve Türkçe olarak yazılmalıdır.

Birim farmasötik şekil içindeki etkin madde miktarı (yitilik*): İlacın farmasötik şekli birden fazla yitiklikte ise (örneğin 1 mg, 2 mg ve 5 mg gibi farklı yitiklikte tabletleri varsa) her bir tablet, draje, kapsül, supozituvar, vb. formunda ne kadar etkin madde bulunduğu yani yitiliği reçetede belirtilmelidir. Oral yoldan alınacak sıvı farmasötik şekiller için genellikle 5 ml'deki miktar, parenteral yoldan uygulanacak şekiller için 1 ml'deki veya 1 ampul ya da viyal (şişe) içindeki miktar belirtilir. Miktar ölçüsü olarak metrik sistem birimleri kullanılmalıdır. Kabul edilen uluslararası kısaltmalar gram için g, mililitre için ml'dir. Kesirli ifadelerden kaçınmalı, gerekiyorsa yanlış anlamaya meydan vermemek için miktar yazıyla yazılmalıdır. Bir gram ve üstündeki miktarlar gram (g) cinsinden, 1 miligram ve üstünde olup 1 gram'dan az miktarlar miligram (mg) cinsinden, 1 miligramdan düşük miktarlar ise uygun şekilde mikrogram veya nanogram cinsinden ifade edilmelidir. Örneğin, 0.050 mg yerine 50 mikrogram (50 μg değil) yazılması daha uygundur. Bazı solüsyon veya merhem şeklindeki ilaç ürünlerinde yitiliğin göstergesi konsantrasyondur ve % olarak da belirtilebilir; örneğin, % 20'lik solüsyonu, % 5'lik pomad vb. gibi.

3. Subskripsiyon: Hastanın eczaneden alacağı toplam ilaç miktarının yani farmasötik şekil ya da çoğu zaman olduğu gibi ambalaj (kutu) sayısının ve ambalaj farklı boyutlarda ise ambalajın kaçlığının ya da hacminin yazıldığı kısımdır.

Türkiye'de ilaç ürünleri belirli sayıda farmasötik şekil içeren ambalajlar (şişe, tüp, kutu vb.) içinde pazarlanmıştır. Bu orijinal ambalajlar bölünerek verilemez. Bu nedenle, hastaya verilecek ürününün miktarı, reçetede farmasötik şekil sayısı üzerinden değil, **ambalaj (kutu) sayısı** üzerinden belirtilir. Bir ilaç ürünü içindeki oral katı farmasötik şekiller (tablet, kapsül ve draje gibi) cam şişe veya plastik ya da aluminyum tüp veya blister yaprak (folio) içine ve oral sıvı farmasötik şekiller genellikle cam şişe içine konulmuşlardır. **Blister ambalaj,** yararları nedeniyle oldukça yaygın olarak kullanılır; bu tür ambalajda tablet veya kapsül, genellikle biri aluminyum ve diğeri plastik (örneğin polivinilklorür), birbirine sıkıca preslenmiş iki yaprak arasına konulmuştur. Farmasötik şekiller ne içine konulmuş olurlarsa olsun dış ambalaj karton kutudur. Bu nedenle ilaç ürünü şeklindeki ilaçların miktarı reçetede **kutu** birimi üzerinden belirlenir (1 kutu, 2 kutu vb. gibi). Dikkat edilmesi gereken bir nokta, **belirli bir ilaç ürününün** bazen farklı sayıda farmasötik şekil içeren kutularının bulunmasıdır; bu durumda, kutu sayısı ile birlikte **kaçlık kutu** istenildiği reçetede belirtilmelidir. Benzer şekilde, fakat daha seyrek olarak sıvı farmasötik şekildeki müstahzarların içindeki sıvı ilaç hacmi iki farklı boyutta olabilir

* Yitilik sözcüğü burada, İngilizce'deki "strength" sözcüğünün karşılığı olarak kullanılmaktadır, yiti sıfatından türetilmiştir. Her ne kadar masa başında hazırlanan sözlüklere girmemişse de yiti, Anadolu'da bazı bölgelerde halk tarafından çay, sirke vb. sıvı maddelerin koyuluğunu veya keskinliğini ifade etmek için kullanılan öz Türkçe bir sözcüktür. Aynı bağlamda katı şekiller için de kullanılmasında sakınca yoktur.

(örneğin 40 ml ve 70 ml gibi). Majistral bir formülasyon yazılmışsa bu kısımda onun farmasötik şekli, farmasötik şekil sayısı ve gerekirse yapılışına ilişkin kısa bilgi yazılır.

Reçete edilecek ilaç miktarı hesaplanırken tedavinin süresi, maliyeti, kötüye kullanılma olasılığı, potansiyel toksisite veya aşırı dozla ilgili olası sorunlar ve hastanın hekimle temasını sürdürme gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin bir streptokokal (streptokoksik) tonsilitin etkin tedavisi için 10 gün gerekliyse, 10 gün için yetecek miktarda ilaç yazılmalıdır. Sürekli kullanılan ilaçlar ise, sonraki hekim ziyaretine kadar yetecek miktarda yazılmalıdır. Ülkemizde geri-ödeme sistemindeki sınırlamaların fazla olması nedeniyle bazı tedavi protokollerinde sıkıntı yaşanabilmektedir. Hasta mağduriyetinin önüne geçmek için hekimin bu konudaki güncel uygulamaları bilmesi ve bunlara uygun hareket etmesi, hastayı da doğru yönlendirmesi gerekir. Kronik kullanımı tavsiye edilen bir ilaç, hastaya ilk kez veriliyorsa, düşük miktarda ilaç verilmeli ve hastanın ilacı tolere edip edemeyeceğinin belirlenmesi amacıyla hasta yakın bir tarihte görüşmeye çağrılmalıdır. Hastanın ilacı iyi tolere ettiği ve ilacın istenen etkililiği gösterdiği anlaşıldıktan sonraki reçetelerde daha fazla miktarda ilaç yazılabilir. Ancak bu hesabı doğru yapabilmek için hekim, reçete edeceği ilacın ambalaj şeklini (kutunun kaçlığı, bir şişede bulunan süspansiyonun/solüsyonun hacmi vb. gibi) ve bir tablette ya da süspansiyonun/solüsyonun 5 ml'inde bulunan etkin madde miktarını biliyor olmalıdır.

İlaç ürünleri kutu birimine göre reçetede yazıldıkları için yukarıdaki hesaba göre bulunan toplam farmasötik şekil sayısına tam uyan sayıda kutu yazmak çoğu zaman mümkün değildir. Bu nedenle farmasötik şekil sayısı veya ilaç hacmi genellikle, gereksinilenden fazla verilmiş olur. Eczanelerde hastanın gereksindiği farmasötik şekil sayısına veya hacme göre ilaç verilememesi karşısında bu, kaçınılmaz bir durumdur. Ancak hastanın gereksindiğinden fazla sayıda kutu yazılması, sakınılması gereken bir durumdur.

İlaç ürünlerinin kutu olarak değil de farmasötik şekil sayısına göre verilmesi ilaç israfını önleyen bir uygulamadır; fakat ülkemizdeki koşullar altında böyle bir uygulamanın yararı yanında, bazı sakıncaları da vardır. Koşulların daha elverişli olduğu Avrupa ülkelerinde bile böyle bir uygulama ancak kısıtlı bir ölçüde yapılmaktadır.

Hastane eczaneleri, ilaç ürünlerini ilaç üreticilerinden veya çoğu zaman ecza depolarından büyük ambalaj yani **hastane ambalajı** içinde alırlar (örneğin 1000 kapsüllük şişeler şeklinde). Bu nedenle, hastanelerde ilaç ürünleri hasta ilaç istem tabelasına farmasötik şekil sayısı üzerinden yazılır.

Yukarıda kısmen değinildiği gibi diğer bir önemli faktör de **hastanın sağlık güvencesine** ait bazı sınırlamaların bulunmasıdır. Hastanın özel sağlık sigortası varsa, bunun koşullarının hastanın beyanına göre dikkate alınması uygun olur. SGK'nın konuyla ilgili tasarrufları Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile belirlenir. SUT'un 8 Mart 2012'de yürürlüğe giren son değişikliği doğrultusunda tedavi gideri devletçe karşılanan hastalardan ayaktan veya evde tedavi edilenlerin reçetelerinde "ilaç kutu sayısı 1 ile 3 arasında ise, reçete başına 3TL standart katılım payının hastadan tahsil edilmesi ve 3 kutu ilaçtan fazla ilaç içeren reçeteler için ise 4. kutu ilaçtan geçerli olmak kaydıyla her bir kutu ilaç için 1 TL ilave katılım payının hastadan tahsil edilmesi" uygulamasına geçilmiştir. Bu düzenlemeden önce de geri-ödeme kapsamında uzun yıllar "reçeteye en fazla 4 kalem ilaç yazılabilmesi" gibi başka kısıtlamalar bulunmakta idi. Önceden belirlenmiş bazı ilaçlar için rapor düzenlenmesi halinde bu sınırlar esnetilebilmektedir. Bütün bu sınırlamalar tedavi giderlerini azaltmaya, ilaç israfını engellemeye yönelik olsa da uygulamada çeşitli sıkıntılara yol açabilmektedir. Olası hasta mağduriyetini engellemek için hekimler reçeteye yazdığı ilacın dozunu, ilaç kutusunun içerdiği hacim/adet bilgilerini, ilacın yitiliğini iyi bilmeli ve reçete yazarken konunun tüm yönlerini dikkate almalıdırlar.

Kronik hastalığı bulunan ve sürekli ilaç kullanması hekimi tarafından gerekli görülen kişiler için heyet raporu düzenlenmesi halinde bu kuralların çoğu işletilmez. Kronik hastalıklarda uzun süre ve bazen hayat boyu ilaç kullanılır. Bu durumda reçeteye yazılacak ilaç miktarının hastanın bir aylık gereksiniminden fazla olmaması kuralı SGK geri-ödeme sisteminde geçerlidir. Bu süre eskiden devlet tarafından yapılan ödemelerde olduğu gibi ya da başka geri-ödeme sistemlerinde olduğu gibi daha da uzun (örneğin, 3 ay) tutulabilir. Geri-ödeme tahdidi bulunsun ya da bulunmasın bu sürenin bazı olumsuzluklara yol açacak derecede çok daha uzun da tutulmaması gerekir. Çünkü bu sayede hastanın belirli aralarla hekime başvurması ve yeni durumuna göre ilaç verilmesi veya eskiden verilen ilaçların dozlarının ayarlanması sağlanabilir. Uyuncsuzluk göstermesi ihtimali olan hastalara verilen ilaçların veya kötüye kullanımı sözkonusu olan ilaçların reçetedeki miktarı mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır. Kötüye kullanılabilecek ilaç içeren reçetelerin eczanede tekrarlanması veya hekim tarafından tekrar yazılması durumunda da dikkatli olunmalıdır. Şurası da belirtilmelidir ki kötüye kullanılabilecek ilaçların çoğu kontrol altındaki ilaçlar olduğu için özel reçetelere yazılmaları gerekir ve bu reçeteler zaten tekrarlanamaz (her seferinde ayrı reçete gereklidir).

SGK'nın SUT'la saptanan geri-ödeme kurallarına göre, geri-ödemeye tabi reçetede ambalaj şekli, farmasötik şekil ve birim farmasötik şekil içindeki ilaç miktarı hekim tarafından belirtilmediyse, eczacı hastanın yaşını, durumunu gözönüne alarak tedaviyi sağlayabilecek en küçük yitilik ve ambalaj içinde olan ilaç ürününü verebilir. Ancak bu durum bazen yetersiz tedaviye neden olabileceğinden, bu bilgilerin hekim tarafından reçetede açıkça ve okunaklı biçimde belirtilmesi çok önemlidir.

Ülkemizde hekimlerin sık görülen bir alışkanlığı, verilecek ilaç miktarını belirtirken subskripsiyon kısmının başına Fransızca veriniz anlamına gelen "donnez"nin D harfini, adet için Romen rakamı ve Fransızca kutu anlamındaki "boite"ın kısaltması olarak "B" harfini kullanmalarıdır. Örneğin bir ilaçtan iki kutu verilecekse reçeteye şu şekilde yazılır: "D: II B". Bu gereksiz bir uygulamadır. Örnekteki durumda "2 kutu" yazılması yeterlidir. Romen rakamının kolay tahrif edilebileceği düşünülerek geri-ödemeye tabi reçetelerde rakamın yanına parantez içinde sayının sözcük olarak (bir, iki vb.) yazılması zorunluluğu getirilmiştir. Artık reçetelerde olabildiğince kısaltma yapılmasından kaçınılması tavsiye edilmektedir. Özellikle kontrol-

lu veya kötüye kullanılan ilaçlar reçete edilirken, tahrif edilme olasılığını bertaraf etmek için, gerek birim farmasötik şekilde bulunan etkin madde miktarı, gerekse reçete edilen toplam ilaç miktarı mutlaka yazıyla yazılmalıdır.

4. Kullanım talimatı (İnstrüksiyon): Bu bölümün başına "S" harfi konulur ve bu, Latince'de "yaz, etiketle" anlamına gelen "Signa"yı temsil eder. Bu bölümde yazılanlar eczacı tarafından ilaç kutusunun üzerine aktarılmalıdır. Bu bilgiler ilacın hangi **doz**da, hangi **yol**dan ve ne **sıklık**ta alınacağını ve varsa herhangi bir özel **uyarı** veya **talimatı** içerir ve özellikle hastanın anlayacağı biçimde ve **Türkçe** yazılmalıdır. Ancak yine de, hekim ve eczacıların bilgi edinmesi için ekte geçmişte sık kullanılan Latince kısaltmalar tablosu verilmiştir (Tablo 15.1). Bazen "kullanmadan önce şişeyi iyice çalkalayınız", "aç karnına alınız", "alkolle birlikte kullanmayınız", "sütle birlikte kullanmayınız" şeklinde bazı talimat ve uyarıların da bu bölümde yer alması gerekebilir. Ancak talimat ve uyarılar çok uzun yer kaplayacaksa, bu bilgilerin ayrı bir kağıda çoğaltılarak hastanın eline verilmesi önerilir. Eczanede ilaç verilirken eklenecek 32 standart uyarma ve bilgilendirme etiketi örneği, Kayaalp (2007)'te ve onun 2011 baskısında gösterilmiştir (bkz. Ek 3). Eczacılar bunlardan yararlanabilirler.

Tedavi başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri **hasta uyunçsuzluğu** olduğu için, mümkün olduğunca basit kullanım rejimleri tercih edilmelidir. Hastanın ilacını alması gerektiğini hatırlamasını kolaylaştırmak amacıyla ilaç alım zamanları yemek öğünleri, yatma zamanı, vb. olağan günlük etkinliklerle eşleştirilebilir. Ancak bunun için hastanın alışkanlıkları (örn. yemek zamanları, diyet alışkanlıkları, uyku zamanları vb.) hakkında bilgi edinilmelidir. Aksi halde, düzenli aralıklarla alınması gereken bir ilacın yemeklerde alınması öğütlendiğinde, hasta gece boyunca uzun süre ilaçsız kalacak ve bu sürede ilaç düzeyi kanda ve dolayısıyla etki yerinde terapötik eşik düzeyinin altına inecektir.

İlacın nasıl ve ne zaman kullanılacağı, tedavi süresi ve bu ilacın kullanılma amacı hastaya hem hekim, hem de eczacı tarafından anlatılmalıdır. Bu görevi hekim "eczacı yapar", eczacı da "hekim yapmıştır" diye birbirlerine bırakmamalıdırlar. Ayrıca bu bilgiler ilaç kutusunun üzerine eczacı tarafından mutlaka yazılmalıdır; ama uygulamada buna pek uyulmaz.

İlacın uygulama yolu anlaşılır bir dille belirtilmelidir. Örneğin, "gece yatarken bir tablet vajen içine yerleştirilecek" veya "8 saat arayla birer tablet yutulacak" gibi. "Tarif üzerine alınız" şeklinde bir ifade reçeteyi yazan kişiye biraz zaman kazandırırsa da, genellikle hastanın kafasının karışmasına neden olur ve tedaviye uyuncunu bozar, tıbbi hatalara yol açar. Kullanım talimatları açık ve anlaşılır olmalıdır; tedavi, toksisite riskini azaltacak ve maksimum yararı elde edecek biçimde düzenlenmelidir. Belirli ilaçlar için "Gerektiğinde" ifadesi kullanıldığında, maksimum doz ve minimum doz aralığı belirtilmelidir. Bu bölümde, 6 saat veya 8 saat arayla yerine kısaca 4x1 veya 3x1 yazılması, ilaç alma aralığının hasta tarafından belirlenmesine (ki genellikle yemekler ve yatma zamanı seçilir) ve böylece gün içinde düzensiz ilaç kullanımına yol açabileceğinden tercih edilmemelidir. Antibiyotik kullanımında olduğu gibi kan düzeyindeki iniş-çıkışların terapötik pencere dışına çıkmasının özellikle sakıncalı olabildiği durumlarda dikkatli olunmalıdır.

Gerekiyorsa, reçetenin tekrar edilmemesi veya kaç kez ya da hangi tarihe kadar tekrar edilebileceği hakkında reçete üzerinde eczacıya bilgi verilmelidir.

2009'dan başlayarak Sağlık Bakanlığı tarafından ilaç kutularına, eskiden beri konulan ve hastaya değil, hekime hitap eden prospektüs adlı bilgilendirme materyeli yerine hastaya hitap eden ve onun anlayabileceği bir dilde yazılmış "kullanma talimatı" metni konulması uygulamaya sokulmuştur. Bu uygulama, hastaların alacakları ilacın özellikleri ve nasıl kullanılacağı hakkında ilave bilgi almasına yardım etmektedir.

Hastaya ilaç verilirken kullanılan bazı miktar ölçüleri: Reçetede sıvı farmasötik şekil halindeki ilaç ürünlerinin hastaya verilecek dozu aşağıdaki ölçülere göre belirlenir:

Damla: Az miktarda verilmesi gereken ve etkin madde konsantrasyonu yüksek olan solüsyonlar (oral solüsyonlar) hastaya damla ile verilirler. Damla büyüklüğü çeşitli faktörlere, bu arada damlalığın dış çapına bağlıdır. Bunun için farmakopeler standart bir damlalık kabul etmiştir. Buna "normal damlalık" adı verilir. Ucunun dış çapı 3 mm ve iç çapı 0.6 mm olan bir damlalıktır. 15°C'de böyle bir damlalıkla damlatılan suyun 20 damlası 1 ml (1 g) gelir. Pratikte suda çözünmüş ilaçların 20–25 damlası 1 ml olarak kabul edilir. Solvent alkolse bunun 50–60 damlası 1 g gelir.

Kaşık: Doz ölçeği olarak kaşık kullanılabilir. Çorba kaşığı, tatlı kaşığı ve çay kaşığının sırasıyla 15, 10 ve 5 ml hacminde olduğu söylenirse de evlerde bu adlar altında kullanılan çeşitli kaşıkların hacmi çok farklılık gösterdiğinden ve bu nedenle doz belirlemede hatalara neden olduğundan, bu amaçla özel ölçekli kaşıklar kullanılmalıdır. Oral yoldan uygulanacak sıvı farmasötik şekil halindeki ilaç ürünlerinin ambalajı içine özel plastik kaşıklar konulmuştur. Bunlar genellikle 5 ml'liktir; bazılarının içlerinde yarım kaşıklık (2.5 ml'lik) hacmi belirleyen bir hiza çizgisi bulunur.

Oral injektör: Ağızdan alınan sıvı şekildeki ilaç 5 ml'den az bir hacimde verilecekse bir plastik injektör (iğnesiz) ile de hacim belirlenebilir ve bu injektör ilaç ürününün ambalajı içine konulabilir. Bu, bebekler veya küçük çocuklara uygun miktarda ilaç verilmesinde kolaylık sağlar.

Reçete örnekleri: Az sayıda reçete örneği Şekil 15.1 ve 15.2'de gösterilmiştir.

Sık karşılaşılan reçete hataları

Bütün reçeteler okunaklı, belirsizliğe yol açmayacak şekilde **anlaşılır, tarihli** ve **imzalı** olmalıdır. Gerekli ve yeterli bilginin reçeteye yazılmaması, ilaç ürününün adı, doz ve doz aralığı konusunda hatalı uygulamaya neden olabilecek derecede okunaksız el yazısı kullanma ve uygunsuz ilaç seçimi en sık karşılaşılan reçete hatalarıdır.

(i) Gerekli bilginin reçeteye yazılmaması: Sık karşılaşılan bazı örnekler şunlardır: İlacın kullanım talimatla-

rı bölümüne "tarif üzere" yazılması veya ilaç uygulama yolunun yazılmaması (örneğin, supozituvarın rektal (makattan) uygulanacağının yazılmaması) ve hastaya yeterince açıklanmaması bilhassa sosyokültürel seviyesi düşük hastalarda tedavinin başarısını önemli derecede etkiler. Düzenli olarak 6 saat arayla alınması gereken bir ilaç (örneğin, bir antibiyotik) için "4x1" yazılması halinde hastalar genellikle sabah, öğle, akşam yemeklerinde ve yatarken ilacı alırlar. Bu şekilde kullanıldığında doz araları düzensiz olacağından zaman zaman kanda ilaç düzeyi terapötik eşiğin altına düşebilir veya toksik düzeylere çıkabilir. Örneğin bir hastanın yemek saatleri 8:00, 13:00 ve 18:00, yatma saati ise 23:00 ise, doz aralıkları sırasıyla 5, 5, 5 ve 9 saat olacak ve böylece gece boyunca hasta ilaçsız kalacaktır. Bunun yerine reçeteye "6 saat arayla alınacak" şeklinde yazılması veya ilacın alınacağı saatlere hastanın günlük alışkanlıklarına dikkat edilerek karar verilip, reçeteye bu saatlerin yazılması çok daha uygundur. Örneğin "saat 7:00, 13:00, 19:00 ve 24:00'de birer tablet ağızdan alınacak" şeklinde yazıldığında, hasta, uyku saatini fazla bozmadan olabildiğince birbirine yakın aralıklarla ilaç almış olacaktır.

(ii) Okunaksız el yazısı: Okunaksız el yazısı çok yaygındır ve hatta, halk arasında okunaksız yazılar "doktor yazısı gibi" şeklinde nitelenir. Reçeteye ilaç adının değil de ilaç ürünü adlarının yazıldığı ülkemizde, okunaklı yazmanın önemi daha da fazladır. Çünkü ilaçların ticari adları genellikle Türkçe değildir ve çoğu zaman birbirinden çok farklı etkin maddeler içeren müstahzarların ticari adları birbirine benzemektedir. Buna ek olarak, ilaç yitiliğinin rakamla, özellikle kesirli sayılarla belirtilmesi halinde ve bu miktarların birimleri (mg, g, mikrogram, ünite vb.) konusunda çok yaygın olarak hatalı yazımlar görülmektedir. Bunlara engel olmanın tek yolu, kağıda yazılan reçetelerde miktarları ve birimleri yazıyla belirtmektir.

(iii) Uygunsuz ilaç seçimi: Kontrindikasyonlar ve ilaç etkileşmeleri hakkında eksik bilgi nedeniyle de uygun olmayan reçeteler az denemeyecek sayıdadır. Bunu önlemenin en temel yolu hekimlerin bu konuda daha iyi eğitilmeleri ve duyarlı davranmaları, gerekirse ve ulaşılması mümkünse, bu konuda farmakolog/klinik farmakologdan yardım alması veya farmakoloji kitaplarından, formülerlerden ve varsa ilaç bilgi bankalarından yararlanmasıdır. Reçete yazarken, ek olarak hasta mutlaka diğer nedenlerle kullanmakta olduğu ilaçlar hakkında da sorgulanmalıdır. Bu tipte hataları önlemenin yolu, hekimlerin akılcıl tedavi düzenleme süreci içinde yukarıda sözü edilen ilkeleri benimsemeleri ve onlara uyma gayreti içinde olmalarıdır.

Reçetede ilaçlar arasındaki geçimsizlik

Bazı ilaçlar bir reçetede veya bir majistral formülde bir arada verildikleri zaman, çeşitli nedenlerle birbirinin terapötik etkisini azaltırlar, ortadan kaldırırlar veya bazen de yeni ve zehirli bir bileşik oluşumuna neden olabilirler. Bu duruma geçimsizlik veya inkompatibilite adı verilir. Geçimsizlik başlıca iki şekilde olur: Farmasötik (fiziksel ve kimyasal) ve terapötik.

Farmasötik geçimsizlik: Bir majistral formülasyondaki iki ilaç birbiri ile kimyasal veya fiziksel bir reaksiyo-

Tablo 15.1. Reçetelerde ve hastane ilaç istem tabelalarında sık karşılaşılan Latince kısaltmalar

Kısaltma	Açıklaması
ââ	herbirinden (Latince ana)
ac	yemeklerden önce
bid	günde iki kez
c	ile
kap	kapsül
D5W, D_5W	su içinde % 5 dekstroz
dil	çözündür, sulandır, seyrelt
disp, dis	ver
elix	eliksir
ext	ekstrakt
g	gram
gr	granül
gtt	damla
hs	yatarken
IA, i.a.	intraarteriyel
IM, i.m.	intramüsküler
IV, i.v.	intravenöz
kg	kilogram
mEq, meq	miliekivalan (mEq, konsantrasyonu ve meq miktarı gösterir)
mg	miligram
mcg, µg	mikrogram *(daima yazıyla belirtiniz.)*
no.	sayı, adet
non rep	tekrar etmeyiniz
OD	sağ göz
OS, OL	sol göz
OU	her iki göz
p	sonra
pc	yemeklerden sonra
PO, po	ağızdan
PR	rektal, rektum içine
prn, PRN	gerektiğinde
q	her
qam, om	her sabah
qd veya od	günde bir
qh, q1h	saatte bir
q2h, q3h, v.b.	2 saatte bir, 3 saatte bir vb.
qhs	her gece yatarken
qid	günde 4 kez
qod	gün aşırı
qs	yeterli miktarda
rept, repet	tekrar edilebilir
SC, sc, sq, s.k.	subkütan, cilt altına
Sig, S	etikete yazınız
sos	gereksinim olursa
ss, ss	yarım
stat	bir kezde
sup, supp	supozituvar, fitil
susp	süspansiyon
tab	tablet
tbsp, T	yemek kaşığı *(bunun yerine daima 15 ml yazınız)*
tid	günde 3 kez
tr, tinct	tentür
tsp	çay kaşığı *(bunun yerine daima 5 ml yazınız)*
U	ünite *(bu kısaltmayı kullanmayınız, yerine daima ünite yazınız)*
vag	vajinal

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
KOŞUYOLU CADDESİ, ALTUNİZADE - İSTANBUL
TEL: 0216-327 10 10

HASTANIN ADI-SOYADI: Münevver Kaxxxxx TARİH: 10.4.2012
YAŞI: 46 CİNSİYETİ: K
PROTOKOL NO.: 349876
ADRES/e-posta ve TLF NO.: Yazıcıbaşı sok. 36/4, Suadiye, İstanbul, 0216-348 xx 12
TANI: MİGREN

Rp 1) Metoklopramid 10 mg tablet
Bir kutu veriniz.
S: Migren nöbetinin başlayacağı hissedildiğinde bir tablet yutulacak

2) Parasetamol 500 mg tablet
Bir kutu veriniz.
S: Metoklopramidden en az 20 dakika sonra iki tablet yutulacak (günde en fazla 8 tablet alınabilir.)

İMZA
HEKİMİN ADI, SOYADI: Dr. Ayxxx Sönxxx
Xxxxxx UZMANI DİPLOMA TESCİL NO: 76xx18

"Muayene kurumumuzda yapılmıştır."
.....no'lu ilaç(lar)ın farmasötik eşdeğerini verebilirsiniz.
.....no'lu ilaç(lar)ın farmasötik eşdeğerini vermeyiniz.

REÇETE TEKRARI : .....KEZ
: 10/7/2012'YE KADAR Reçetenin tekrar gelişte getirilmesi rica olunur.

Şekil 15.1. Tavsiye edilen reçete formu ve jenerik isimlerle yazılmış bir örnek reçete (Türkiye'de genel uygulamada ilaçlar reçeteye çoğu zaman ticari adları ile yazılmaktadır, burada genel adlar yazılmıştır). Basılı olması önerilen kısımlar koyu harflerle yazılmıştır.

na girerek etkili veya etkisiz yeni bir bileşik meydana getirebilir veya formülün fiziksel özelliğinde değişikliğe yol açabilir. Sonuçta ilacın etkinliği azalabilir ve/veya yan tesir yapma olasılığı artabilir. Bu bağlamda kimyasal ve fiziksel nitelikteki farmasötik geçimsizlik örneklerine Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.167).

Farmasötik geçimsizliklerin, bir bölümü, **i.v. sıvı tedavisi sırasında** bu sıvıya karıştırılan **eklenti (i.v. aditif)** ilaçla sıvıdaki ilacın, kendi aralarında veya sıvının bir öğesi ile fiziksel veya kimyasal bir reaksiyona girmeleri sonucu oluşur ve genellikle çökme şeklindedirler (bkz. 11. Konu). Çökme, bazen gözle görülebilecek derecede bir bulanıklık oluşmaksızın da meydana gelebilir. Geçimsizlik olasılığının fazlalığı nedeniyle ilaç solüsyonlarının infüze edilen kan ve kan ürünlerine katılarak verilmesi genellikle tavsiye edilmez.

Terapötik geçimsizlik: Biri diğerinin fizyolojik veya farmakolojik antagonisti olan ilaçların ya da biri diğerini akut zehirlenmeye veya ölüme neden olacak derecede potansiyalize eden ilaçların aynı reçetede (genel olarak aynı tedavi programında) bulunması sonucu olur. Birinci durumda bir ilaç diğerinin terapötik etkisini kısmen veya tamamen ortadan kaldırır (örneğin bir formülde veya reçetede hem atropin veya başka bir antikolinerjik etkili ya da yan etkili bir ilacın ve hem de pilokarpin'in bir arada bulunması, antihipertansif amaçla reçete edilen anjiotensin

Ağızdan veya dıştan kullanılacak ilaçlara ait birer örnek:
Antitusif ve ekspektoran bir posyon

Rp		
Kodein fosfat		0.50 g
Potasyum iyodür		5.0 g
Turunç kabuğu şurubu		80 g
Distile su	ad	250 g

S : günde 4 kez bir çorba kaşığı (15 ml) içilecek

Dıştan (lokal) kullanılacak formüllere ait bir örnek:
Kaşıntı için kullanılacak bir cilt solüsyonu

Rp		
Mentol		
Fenol	ââ	1 g
Gliserin		15 g
Alkol	qsp	240 g

S : cilt üzerine sürülecek

Şekil 15.2. Majistral bir reçetenin ilaçla ilgili yazılması gereken bölümlerini yansıtan reçete örnekleri.

dönüştürücü enzim inhibitörü ile birlikte steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç verilmesi gibi). İkinci durumun örnekleri, bir reçetede kalp glikozidleri ile parenteral kalsiyum preparatlarının veya bir monoamin oksidaz inhibitörü ile fenilpropanolamin, efedrin veya benzeri sempatomimetik aminlerin ya da trisiklik antidepresanların bir arada bulunmalarıdır.

Kontrol altındaki narkotik ve psikotrop ilaçlara ait reçeteler

Keyif artırıcı etkileri nedeniyle insanlar tarafından kötüye kullanılan, ilaç bağımlılığı yapabilen ve önemli bireysel ve sosyal sorunlar yaratan ilaçların üretimi ve tüketimi uluslararası düzeyde ve ulusal düzeyde kontrol ve kısıtlama altına alınmıştır. Bu konuda uluslararası düzeyde ilk olarak Şanghay'da 1909'da toplanan Uluslararası Opyum Komisyonundan beri çok sayıda sözleşme (konvansiyon) yapılmıştır. Halen yürürlükte olan ve Türkiye'nin de kabul ettiği en son sözleşmeler, 1961 tarihli **Narkotik İlaçlar Tek Sözleşmesi** (Single Convention on Narcotic Drugs) ve 1971 tarihli **Psikotrop Maddeler Sözleşmesi** (Convention on Psychotropic Substances) başlıklı sözleşmelerdir. Ayrıca ilaç veya diğer sanayi kollarında kullanılan kimyasalları kapsayan ve ilaçların tıbbi kullanımına yansımayan 1988 Sözleşmesi vardır. İlk iki sözleşmeye göre, bağımlılık yapan veya kötüye kullanım riski olan ilaçlar, risklerinin önem derecelerine göre 4 listeye ayrılmışlardır; ancak iki sözleşmenin kapsamına giren ilaçlar farklıdır ve bu nedenle listeleri arasında farklar vardır. Söz konusu uluslararası sözleşmeler Birleşmiş Milletler Örgütü öncülüğünde, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yardımıyla yapılmıştır ve uygulanmaları onların gözetimi altında sürdürülmektedir. Bu sözleşmelerde adı geçen psikotrop madde deyimi bu sözleşmelerin metninde ve onların uygulanmasında özel anlamda kullanılmıştır. Farmakolojik anlamda psikotrop, **psikoaktif** ile eşanlamlıdır. Sözleşmelerde "narkotik" denilenlerden bazıları da farmakolojik yönden psikotrop madde veya ilaç sayılabilir.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından "uyuşturucu (narkotik) madde" listesine alınmış olan ilaçlar, özel

"uyuşturucu reçetesi"ne yazılır. Bu tür ilaçlar esas olarak bağımlılık yapma riski yüksek olan narkotik analjezikler (morfin, meperidin, dekstromoramid vb.) ve kokain'dir. Opyum (afyon)'un galenik preparatlarından, safranlı opyum tentürü ve Dover tozu hariç, **% 0.2'den fazla anhidr morfin içerenler** uyuşturucu maddeler hakkındaki hükümlere tabidir. Uyuşturucu ilaçlar reçeteye ancak kısıtlı miktarda yazılabilir; bir reçete ile verilen miktarları az sayıdaki istisnalar dışında 5 günlük tedavi dozunu geçemez; günlük tedavi dozu standardı ilacın bir günlük maksimum dozunun yarısıdır (örneğin morfin için günlük standart doz 25 mg ve bir reçetede yazılabilecek toplam miktarı 125 mg veya 10 mg'lık 12 ampuldur). Ancak terminal kanser ağrısının ağızdan tedavisinde sık olarak kullanılan morfin, petidin ve kodein'in reçetedeki oral toplam dozları ile akut ağrılı durumlarda kullanılan parenteral toplam dozlarının tavanı yükseltilmiştir. Örneğin oral morfin için toplam miktar sınırı 2700 mg'dır; buna göre içinde 30 mg'lık 14 morfin tableti bulunan kutulardan 6 tanedir. Uyuşturucu ilaçların bir reçetede yazılabilecek maksimum miktarı, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünün 3.7.1986 günlü genelgesinin Yüksek Sağlık Şurası'nın Kasım 1997 tarihli kararı ile değiştirilmiş şekline göre hazırlanan aşağıdaki listede toplu halde gösterilmiştir. Bu reçetelerde miktar bilgileri rakamla ve aynı zamanda yazıyla yazılır.

1983 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı, "uyuşturucu listesi" dışında kalan ve o tarihe kadar normal reçete ile satılan, uluslararası kontrol altındaki diğer bazı bağımlılık yapıcı ilaçlar (yasal deyimiyle psikotrop maddeler) için de kısıtlama getirmiştir; bu deyim resmi olarak kullanılmamakla beraber kontrol altındaki psikotrop ilaçlar için **"ikinci liste"** oluşturulmuştur. Bu duruma göre "uyuşturucu madde listesi" birinci liste sayılabilir. Türkiye'deki uygulamaya göre, kontrol altındaki ilaçları uluslararası terminolojiye dayanarak narkotik ilaçlar ve psikotrop maddeler diye ayırmak uygun olmadığından bu kitapta, **birinci liste ve ikinci liste** diye ayırım yapılmıştır. Birinci liste yakın zamana kadar sadece, uluslararası kontrol sisteminde Narkotik İlaçlar Tek Sözleşmesi kapsamına giren narkotik analjezikleri (opioid ilaçları) ve kokaini içeriyordu; sonra buna "psikotrop maddeler" olan metilfenidat ve flunitrazepam ve daha sonra fenetilin (Captagon vb.) sokulmuştur. İkinci liste esas olarak, uluslararası kontrol sisteminde Psikotrop Maddeler Sözleşmesi kapsamına giren psikotrop ilaçları içerir; fakat bu listeye konulmuş olan kodein ve dionin "narkotik ilaç"tır. Dekstrometorfan ise farmakoloji yönünden opioid ilaç olmakla beraber, uluslararası kontrola tabi değildir yani uluslararası uygulama bakımından ne narkotik ve ne de psikotroptur ve Batı ülkelerinde tezgah-üstü ilaç olarak reçetesiz de kullanılır. İkinci listedeki diğer psikotrop ilaçlara örnek, barbitüratlar ve diğer bazı hipnosedatif ilaçlar, benzodiazepinler, amfetaminler ve amfetamin-benzeri ilaçlardır. Kodein ve dionin'in düşük yitilikli şekilleri normal reçete ile eczaneden alınabilir.

Birinci listedeki uyuşturucu ilaçların, özel şekilde bastırılmış, seri numaralı, bir asıl ve iki kopyalı **kırmızı reçeteye** yazılmaları gerekir. İkinci listedeki ilaçların ise gene bir asıl ve iki kopyalı olan **yeşil reçeteye** yazılmaları gerekir. Bu özel reçetelere ilacı yazdıktan sonra hekim bir kopyasını kendi dosyasında saklar ve aslı ile diğer kopyasını hastaya verir. Eczanede reçetenin kopyası tutulur ve aslı ertesi ayın 20'sine kadar Sağlık Bakanlığına gönderilmek üzere İl Sağlık Müdürlüğüne teslim edilir. Boş reçeteler serbest hekimler veya hastanelerce İl Sağlık Müdürlüğünden ücreti karşılığı temin edilir. Kırmızı ve yeşil reçeteler tekrarlanmazlar, her seferinde yeniden yazılmaları gerekir.

İkinci listedeki ilaçların, kötüye kullanım olasılığını önleyen **"caydırıcı"** ilaç veya ilaçlar içeren **kombine ilaç ürünleri de,** o listedeki üç opioid ilacın belirli bir sınırın altındaki miktarda ilaç içeren ilaç ürünleri gibi, yeşil reçete uygulaması dışında bırakılmıştır. Örneğin, kontrola tabi bir opioid ilaç olan difenoksilatın belirli miktarda atropin ile kombine edilmiş ilaç ürünü özel reçete uygulaması dışındadır. Ancak bu tür müstahzarlardan bazıları son yıllarda gereksiz yere ve yeterli bir neden olmaksızın kontrola tabi tutulmaya başlanılmışlardır.

Narkotik ve psikotrop ilaçların kontrol önlemlerine tabi tutulması, onların kötüye kullanımının önlenmesini ve yasal üretim ve dağıtım yollarından "sokak" piyasasına kaydırılmalarının engellenmesini hedefler. Bu uygulama, ülkelerin ilgili makamları için hem doğal ve insani bir görev ve hem de uluslararası sözleşmelere taraf olan ülkelerde bu sözleşmelerin, yerine getirilmesini istediği bir yükümlülüktür. Kontrol önlemleri gereksiz yere sıkı tutulursa ilgililer açısından başarı gibi gözükürse de ilaca gereksinimi olan hastalar açısından ve onlara ilacı bulması gereken hasta yakınları açısından büyük sıkıntılar yaratabilir ve hastanın ilaçtan yararlanmasını engelleyebilir. Ayrıca, aşırı kontrol önlemleri; ilaç düzenleme mekanizmaları gelişmemiş veya tüketiciden kopuk bazı ülkelerde çeşitli nedenlerle ilacın pazardan kalkmasına yol açabilmektedir. Türkiye'de de bu durum bazen gözlenmektedir. Bu, sakınılması gereken bir durumdur.

Uyuşturucu ilaçlar	Reçetedeki maksimum miktarı	Uyuşturucu ilaçlar	Reçetedeki maksimum miktar[1]
Morfin sülfat (oral)*	2700 mg	Dionin	375 mg
Morfin hkl (parenteral)	300 mg	Dekstromoramid (oral)	300 mg
Petidin hkl (oral)*	6000 mg		
Petidin hkl (parenteral)	1500 mg	Dekstromoramid (parenteral)	100 mg
Kodein (oral)*	1000 mg		
Kodein fosfat ($1/2.H_2O$)*	1400 mg	Fentanil	1500 mikrogram(1.5mg)
Oksimorfon	25 mg	Alfentanil	7 mg
Hidromorfon	35 mg	Dekstropropoksifen	1000 mg
Opyum tentürü	12.5 gram	Tilidin	1000 mg
Oksikodon	50 mg	Difenoksilat	125 mg
Hidrokodon	110 mg	Metadon	38 mg
Dihidrokodein	600 mg	Normetadon	112 mg
		Kokain	225 mg

* Asterikle işaretli üç ilacın oral verilişi ile ilgili reçeteler, özel durumlar hariç 10 günden önce aynı hastaya tekrar yazılamaz; bu ilaçların parenteral şekilleri ile diğer ilaçların tüm reçeteleri veriliş yoluna bakılmaksızın 5 günden önce yeniden yazılamaz.

Tablo 15.2. Uyuşturucu ilaçların reçeteye yazılabilecek maksimum miktarları

Uyuşturucu ilaçlar	Reçetedeki maksimum miktarı	Uyuşturucu ilaçlar	Reçetedeki maksimum miktarı
Alfentanil	7 mg	Kokain	225 mg
Dekstromoramid (oral)	300 mg	Metadon	38 mg
Dekstromoramid (parenteral)	100 mg	Morfin hidroklorür (parenteral)	300 mg
Dekstropropoksifen	1000 mg	Morfin sülfat (oral)*	2700 mg
Difenoksilat	125 mg	Normetadon	112 mg
Dihidrokodein	600 mg	Oksikodon	50 mg
Dionin	375 mg	Oksimorfon	25 mg
Fentanil	1500 mikrogram (1.5 mg)	Opyum tentürü	12.5 gram
Hidrokodon	110 mg	Petidin hidroklorür (oral)*	600 mg
Hidromorfon	35 mg	Petidin hkl (parenteral)	1500 mg
Kodein fosfat (1/2.H2O)*	1400 mg	Tilidin	1000 mg
Kodein (oral)*	1000 mg		

*Asterikle işaretli üç ilacın oral verilişi ile ilgili reçeteler, özel durumlar hariç 10 günden önce aynı hastaya tekrar yazılamaz; bu ilaçların parenteral şekilleri ile diğer ilaçların tüm reçeteleri veriliş yoluna bakılmaksızın 5 günden önce yeniden yazılamaz.

Mor ve turuncu reçeteler

Sağlık Bakanlığı 2001 yılından itibaren eczaneden kan ürünlerinin alınması durumunda geri-ödeme kapsamında işlem görebilmesi için **"Kan Ürünleri Reçetesi ve Hemofili Takip Karnesi"** uygulamasını başlatmıştır. Bu uygulama kapsamında turuncu ve mor reçeteler tıpkı "kırmızı/yeşil reçete"lerde olduğu gibi İl Sağlık Müdürlüklerinden temin edilir. Buna göre pıhtılaşma faktörleri, normal ve özel immünoglobülinler, insan albümini ve cerrahide kullanılan doku yapıştırıcılar, özel **"turuncu reçete"**ye yazılır ve hemofili hastalarına, pıhtılaşma faktörü reçetelerinin kaydedileceği "takip karnesi" verilir. Acil durumlarda söz konusu preparatlar, sadece tek seferlik olmak şartıyla **"mor reçete"**ye yazılarak da temin edilebilir.

Risk yönetim planı dahilinde bazı sınırlamalara tabi ilaçlara ait reçeteler

İlaç güvenliliği ile ilgili son yıllarda önleyici tedbirlere ağırlık verilmesinin bir sonucu olarak ruhsat alan çok sayıdaki yeni ilaç için risk yönetimi planları uygulanmaya başlanmıştır. Bu çerçevede bazı ilaçların kullanımına çeşitli sınırlamalar getirilmiştir. Bu sınırlamaların önemli bölümü geri-ödemeyi de yakından ilgilendirmektedir. Örneğin TNF-alfa antagonisti antiromatizmal veya immün baskılayıcı ilaç kullanacak hastaların bu ilaçlar için "bilgilendirilmiş olur formu" imzalı belgesini sunmaları, bazı yüksek risk taşıyan ilaçlar için web tabanlı izlem yöntemlerine hasta kaydının yapılması, klozapin kullanan hastalarda reçete tekrarına gidilirken eczaneye kan lökosit sayımını içeren test sonucunun sunulması vb. önlemler istenmektedir. Bu uygulamaların gerekliliklerine uyulmaması reçeteleme hatası olarak kabul edileceği gibi, hastanın ilacı alamaması, yazılan ilacın geri-ödemeden yararlanamaması, ilaca bağlı güvenlilik sorunu yaşaması vb. sorunlara da yol açabilir.

İlaç güvenliliğinin dışında, bazı geri-ödeme kurumları ilaç israfını önlemek vb. başka nedenlerle de bazı ilaçların kullanımına sınırlama getirebilmektedir. Örneğin statin içeren reçetelerde kanda LDL değerlerinin 160 mg/dl'nin üzerinde olması şartı, bu ilaçları belirli uzmanlık alanı mensubu hekimlerin reçeteye yazması gibi şartlar SGK tarafından geri-ödemede aranmaktadır. Dolayısıyla söz konusu sınırlamalara tabi ilaçları yazan hekimlerin bütün bu sınırlamalardan haberdar olması ve bunların gereklerine uyması beklenir.

Reçetesiz satılan ilaçlar

Bağımlılık yapıcı olsun veya olmasın bütün tıbbi ilaçların reçete ile satılması esastır. Ancak sık görülen ve çoğu kez kişinin sağlığını tehdit etmeyen ve kısa sürüp kendiliğinden geçen bazı hastalık veya rahatsızlık durumlarında kullanılan ilaçlar kişinin bunları kolayca alıp kendi başına kullanması **(kendi-kendine tedavi; "self–medication")** için reçetesiz satılabilirler. Böylece bu durumlarda kişinin hekime gitmesi, masrafa ve zahmete girmesi ve hekimin zamanını kaybettirmesi önlenmiş olur. Reçetesiz satılan veya satılması uygun olan ilaçlar arasında şunlar sayılabilir: asetil salisilik asit, parasetamol (asetaminofen) ve ibuprofen gibi uzun yıllar denenmiş ağrı kesici ilaçlar, yara ve birinci derecede (hafif) yanık gibi durumlarda dışardan kullanılan antiseptik ilaç ürünleri, bağımlılık yapmayan sentetik öksürük kesici ilaç müstahzarları, hafif alerjik reaksiyonlara karşı oral veya dıştan kullanılan antihistaminik ilaç ürünleri, soğuk algınlığına veya alerjiye karşı kullanılan bazı vazokonstriktör ve antihistaminik ilaç kombinasyonları, bazı oftalmik merhem ve solüsyonlar, bazı burun damlaları veya spreyleri, antiseptik kulak damlaları, günlük tavsiye edilen rasyon miktarını aşmayan dozda vitamin içeren mültivitamin müstahzarları. Bu ilaçlara **tezgah–üstü** ("over-the-counter", OTC) ilaçlar adı verilir.

Halen ülkemizde reçetesiz satılması öngörülen ilaç ürünlerinin sayısı çok azdır. Buna karşılık, yukarıda belirtilen kontrol altındaki özel ilaçlar dışında, reçete ile satılması gereken ilaçların tüme yakınını eczanelerden reçetesiz almak mümkündür. Yasaya aykırı bu eylemli durum karşısında Türkiye'de ilacın eczaneden reçete ile **alınmasını zorunlu kılan** iki neden vardır: (i) SGK ya da özel sağlık sigortası kapsamında yazılan reçeteler geri-ödeme sistemine tabidir. **Geri-ödeme** için reçetenin eczaneye teslimi gerekir. (ii) Sağlık Bakanlığı son yıllarda belirli ilaç ürünlerinin **mutlaka reçete ile** eczaneden alınmasını

öngören bir liste yayımlamıştır. Bu listedeki ilaçlar geri ödeme söz konusu olsun veya olmasın sadece reçete ile alınabilirler. Sonuç olarak, Türkiye'de halen eczanelerde reçete zorunluluğuna uyulmamakta ise de, bölgeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte, ilaçların bedelce yaklaşık %70'i geri-ödemeden yararlanmak için zorunlu olarak reçete ile alınmaktadır. 2012 yılında zorunlu GSS'ye geçme süreci tamamlandığında bu oranın daha da artacağı öngörülebilir.

Elektronik ortamda yazılan reçete

Reçetelerin elektronik ortamda yazılması, gelişmiş ülkelerde daha belirgin olmakla birlikte giderek artış göstermektedir. Basit yazılımlardan yararlanarak bilgisayar ortamında yazılan reçetenin kağıt çıktısının alınması yoluyla işlem gören reçeteler de kimi yerlerde bu adla anılabilmektedir. Gerçek anlamda elektronik reçeteler, ilgili tüm format bilgilerinin ve işlemlerinin (geri-ödeme ve izlem de dahil) özel yazılımlar ve özel iletişim ağları sayesinde tümüyle elektronik ortamda yapıldığı reçeteleri kapsar. Yakın bir zamanda Türkiye'de de bu uygulamanın yaygınlaştırılması hedeflenmektedir. Özel bir yazılımla, bir kağıt reçetede olması istenen tüm bilgiler kolaylıkla bu reçetede yer bulmaktadır. Veri tabanına da bağlı olması ve işletim sistemi sayesinde her reçete yazımında bazı bilgileri tekrarlamaya gerek duyulmaması, bu reçetelerin yazım ve kullanım kolaylığını artırır. Yazılım kapsamında reçetesi yazılan hastanın adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, mevcut hastalıkları, kullanmakta olduğu ilaçlarına kolay ve doğru erişim imkanı, reçeteye yazılan ilaçları arasındaki olası ve önemli etkileşimleri, seçilen ilacın indikasyon özelinde uygunluğu, olağan doz şeması vb. ayrıntıları, hastaya iletilmesi gereken uyarıları, tedavi süresi, seçilen ilacın adının, yitiliğinin, farmasötik formunun doğru yazılması, geri-ödeme durumunun şartları, ilaç kullanımı ile ilgili ve güvenlilik takibi vb. gibi birçok konuda elektronik reçete uygulaması kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Bu yolla ilaçların güncel güvenlilik uyarıları, fiyatlandırmaları ya da ilaçla ilgili diğer güncel tasarruflar konusunda reçeteyi yazan hekime ve ilacı veren eczacıya kolay erişme imkanı da bulunmaktadır. İlaçların reçete ile satılma sürecinde pek çok şeye yeni bakış açısı getiren bu uygulamanın tüm dünyada kısa sürede yaygınlaşacağına ve akılcıl ilaç kullanımına önemli katkılar sunacağına inanılmaktadır.

II. AKILCIL (RASYONEL) İLAÇ KULLANIMI

Son elli yıl içinde, eskiden tedavisi mümkün olmayan bazı hastalıklarda etkili ilaçların tıbbi kullanıma girmesi, daha etkili ve daha güvenli olan bazı yenilerinin geliştirilmesi ile çok sayıda yeni ilaç piyasaya sunulmuştur. Ancak yeni bir etki mekanizmasına sahip ya da istenmeyen etkilerinden arındırılmış yeni ilaç sayısı görece az olduğu gibi, kanser ve immün yetmezlik sendromları gibi ilaçla **radikal tedavisi olmayan** hastalıklara çare olabilecek ilaç geliştirme çalışmaları henüz arzu edilen düzeyde sonuç vermemiştir. Dolayısıyla yeni çıkan ilaçların önemli bir kısmı piyasadaki benzerlerine fazla bir üstünlük taşımamaktadır. Öte yandan ülkemizdeki sınırlı parasal kaynaklara karşın, ilaca ayrılan payın büyüklüğü de göz önünde bulundurulursa hastalığın ve hastanın durumuna uygun, akılcıl tedavi yaklaşımlarının gerekliliği bir kez daha ortaya çıkacaktır. Ülkemizde ayrıntılı olarak belgelenmemiş de olsa, akılcıl olmayan reçete yazma alışkanlıkları ve standart tedavi şemalarını uygulamada yetersizlikler göz ardı edilmeyecek düzeydedir. Hastasının durumunu etraflı bir şekilde inceleyip tanı koyduktan sonra mevcut ilaçlar arasından en uygununu seçecek ve buna göre reçete yazacak olan sorumlu kişi **hekim** olduğundan, hekimin yükümlülüğü ve davranışı akılcıl ilaç kullanımının birincil önemdeki öğesini oluşturur. Hekimin bu işlevinin tam olarak yerine getirilip hastaya yansıtılmasında, reçetesini yaptırmak için ya da reçetesiz satılan bir ilacı almak için eczaneye gelen hastanın bilgilendirilmesi açısından en kolay danışabileceği kişi olarak eczacıya da akılcıl ilaç kullanımında önemli görev düşer. Hastane içinde ilaç kullanımında ve polikliniklerde reçete ile ilgili olarak hekimin hastaya verdiği bilginin pekiştirilmesinde **hemşire ve diğer sağlık hizmeti personelinin** de katkısı vardır. Bu nedenlerle, yalnızca hekimlerin değil, yukarıda sözü edilen tüm sağlık mesleği mensuplarının gerek mezuniyet–öncesi, gerekse mezuniyet–sonrası dönemlerde, akılcıl ilaç kullanımı ilkeleri ve kendilerine düşen rol açısından eğitilmeleri esastır.

Türkiye'de ilaç harcamalarının her geçen gün artış kaydettiği görülmektedir. Örneğin SGK'nın yıllık toplam ilaç harcamasının 2005 yılından 2009 yılına kadar her yıl artış kaydettiği (sırasıyla; 8,7 milyar TL, 10,1 milyar TL, 11,1 milyar TL, 13 milyar TL ve 16,1 milyar TL) ve 2010 yılında ise 15,3 milyar TL olarak gerçekleştiği bildirilmiştir. Sınırlı kaynak kullanımında adalet ilkesi gereğince bu kaynağın akılcıl bir biçimde paylaştırılmasının gerekli olduğu da açıktır. Akılcıl ilaç tedavisi açısından en önemli sorumluluğu yüklenen hekimler tarafından ilacın akılcıl bir şekilde seçilmesi, onun genel tıp bilgisi ve deneyimine ilave olarak ilaçlar hakkındaki bilgisinin de yeterli ve güncel olmasına dayanır. Bunun yanında bütün bu bilgi ve deneyimlerin hasta karşısında onun durum ve özelliklerine göre uyarlanması da önemlidir. Sözü edilen bilgi, deneyim, beceri ve yeteneklerin geliştirilmesi ve değişen ilaç repertuvarına göre sürdürülmesi: (i) mezuniyet–öncesi eğitimde temel farmakoloji bilgisinin verilmesini izleyen dönemlerde akılcıl ilaç kullanımına yönelik klinik farmakoloji eğitiminin uygulamalı olarak ve kanıta-dayalı tıp kavramına uyularak verilmesine ve (ii) iyi örgütlenmiş ve belirli yaptırımlara bağlanmış mezuniyet–sonrası sürekli eğitime dayanır. Öte yandan, "akılcıl ilaç kullanımı" tanımı içinde hastaların, yani ilaç kullanıcısının rolü unutulmamalıdır. 2010 yılından beri akılcıl ilaç kullanımının yaygınlaştırılmasına yönelik ulusal program kapsamında bir dizi eylem planı oluşturulmuştur. Ülkemizde halkın sağlık eğitimi hala yetersizdir ve bunu gidermek için yapılmakta olan çalışmalar, halen nitelik ve nicelik bakımından sorunu çözmekten uzaktır. Dolayısıyla Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılan bu yeni programın halkı bilgilendirici yönlerine hız kazandırılmalıdır.

Türkiye'de akılcıl–olmayan ilaç tedavisi örnekleri

"Reçete yazma", bazı ilaçların temiz bir kağıt parçası üzerine yazılmasından ibaret basit bir eylem değildir. Hastanın tanısını koyma ve ona uygun ilaç tedavisi kararı verme süreçlerini içerir. Bu yazıda geçen "akılcıl" ya da "akılcıl–olmayan" reçete yazma ifadesi bu anlamda algılanmalıdır. Akılcıl–olmayan (irrasyonel) reçete yazma,

gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerde görülen küresel bir sorundur. En sık karşılaşılan örnekleri gereksiz yere fazla ilaç yazılması (polifarmasi), tanıyla ilişkisi olmayan ilaç kullanımı, uygunsuz antibiyotik kullanımı, gereksiz pahalı ilaç kullanımı, halkın reçetesiz satılan ya da Türkiye'de olduğu gibi reçeteli olduğu halde reçetesiz alınabilen ilaçlarla kendi kendini uygunsuz tedavisi (uygunsuz "self-medication") ve yeni çıkan ilaçları kullanmada aceleci davranılması gibi durumlardır. Ne yazık ki Türkiye'deki akılcıl-olmayan ilaç tedavisi örnekleri, iyi planlanmış, kapsamlı araştırmalarla pek fazla incelenebilmiş değildir. Oysa bir sorunun çözülebilmesi için öncelikle sorunun iyi tanımlanmış ve değerlendirilmiş olması gereklidir.

Ülkemizdeki, az sayıda çalışmaya ve yüzeyel gözleme dayalı **örnekler** şu şekilde sıralanabilir: Çocuk ishallerinde antibiyotik tedavisi; fonksiyonel kabızlıkta laksatif alışkanlığı; soğuk algınlığı vb. üst solunum yolunun viral enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımı; astımda uzun etki süreli beta–2–reseptör agonistlerinin uygun olmayan biçimde kullanımı; yeni çıkan ilaçların gelişigüzel kullanımı; her türlü dispepsi hallerinde proton pompası inhibitörleri ve/veya H2–reseptör blokörlerinin kullanılması; peptik ülserde proton pompası inhibitörleri ve H2–reseptör blokörlerinin birlikte kullanılması; esansiyel hipertansiyonda tek ilaçla tedavi denenmeden 2, 3, hatta 4 ilaçla tedavi; gereksiz aşılama (örneğin 65 yaşın altındaki sağlıklı erişkinlerde grip aşısı); analjeziklerin kötüye kullanımı (örneğin aynı reçetede birden fazla steroid olmayan antiinflamatuvar ilacın bulunması); vitamin kötüye kullanımı (örneğin her antibiyotikle birlikte ve soğuk algınlığı, nezle, grip gibi durumlarda vitamin alma alışkanlığı); ayırıcı tanı yapmadan, ayırıcı tanı koyma olanağı olan yerlerde bile, olası birkaç tanıyı hedef alan gereksiz ilaç kombinasyonlarının kullanılması; yaşlılarda ilaç kullanımın yeterince akılcı yapılmaması; hastaya tedavisi hakkında verilmesi gereken bilgilerin yeterince verilmemesi; ilaçsız tedavinin de yerine göre ilaçla tedavi kadar önemli olduğunun yeteri kadar anlatılmaması vb. sorunlar sıralanabilir.

Akılcıl ilaç tedavisi sürecinin önemli bir bileşeni de **hastayı** gerek hastalığı, gerekse tedavisi ile ilgili olarak **bilgilendirmektir.** Tedavinin başarısı hastanın tedavi sürecine katılmasına bağlıdır. Bu nedenle, hasta, başına gelecekler ve bununla ilgili olarak kendisine düşen sorumluluklar konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Bu konuda ülkemizdeki durum, yine çok fazla araştırılmamış olmakla birlikte, saptamalar oldukça olumsuzdur. Genellikle hekimlerimiz hastayı bilgilendirmek konusunda isteksiz veya cimri davranmaktadırlar. 1999 yılında bir Genel Cerrahi Kliniği hekimleri tarafından yapılmış bir çalışmada, hastaların çoğunluğunun ne ameliyatı olacaklarını dahi bilmedikleri ortaya çıkmıştır. Hastanın hastalığı hakkında yeterli bilgi almaması ve/veya tedavisi hakkında bilgi ve eğitim eksikliği hasta hakları kavramına aykırıdır ve bu durum başka hekimlere yönelmesine, yetersiz tedavi edilmesine veya tamamen yanlış uygulamalara yol açmaktadır. İstanbul'da hekimlerin gerek sahadaki, gerekse yazılı simüle olguların tedavisindeki performanslarını değerlendiren 2000'li yıllarda yapılmış araştırmalar, hekimlerin hastalarını hastalığı ve tedavisi konusunda yeterince bilgilendirmediğini ortaya koymuştur.

Akılcıl–olmayan reçete yazma ve ilaç kullanımının nedenleri ve sonuçları

Akılcıl–olmayan ilaç tedavisi sorununun temel nedenlerinden biri **eğitim yetersizliğidir.** Her ne kadar son yıllarda tıp fakültelerinin müfredatlarında iyileştirme çalışmaları başlatıldıysa da, ülkemizdeki tıp fakültelerinin bir kısmında halen farmakoloji dersleri 2. ve 3. sınıflarda, tümüyle pasif eğitim yöntemiyle, ilaç-merkezli olarak verilmektedir. Sonraki yıllarda uygun klinik farmakoloji eğitimi giderek daha fazla sayıdaki fakültede verilmeye başlanmıştır. Bu umut verici gelişmeye rağmen bu eğitim konusunda henüz ülke genelinde standart bir uygulamadan söz etmek mümkün değildir. Bu eğitimin genel olarak önemli sayıda fakültede halen verilemiyor olması ve uygulamaya geçmiş yerlerin bazılarında da istenen kalitede verilemiyor olması, çeşitli sorunları beraberinde getirmektedir.

Öğrenci klinik–öncesi dönemde edindiği ilaç bilgilerini klinik bilgilerle birleştirememektedir. Klinik stajlarda eğitim, ağırlıklı olarak tanı koymaya yönelik bilgi ve becerilerin kazandırılmasına odaklanmış olup, tedaviler hakkındaki bilgiler genellikle derslerin son 10 dakikasına sığdırılmaktadır. Bu nedenle, öğrenciler, daha önce gördükleri farmakoloji derslerinde verilen bilgiler içinden, tanısı konmuş hastalara uygun tedavi seçeneklerini çekip çıkarmakta güçlük çekmektedirler. Akılcıl tedavi kriterleri, iyi ve doğru reçete yazma, maliyet etkililiği ("cost effectiveness") yaklaşımı üzerinde durma, hastayı hastalığı ve tedavisi hakkında bilgilendirme gibi konularda öğrenciye bilgi ve beceri kazandırmaya yönelik eğitim programlarına pek az yer verilmektedir. Öte yandan **klinik farmakoloji*** DSÖ'ye göre uygulamalı farmakoloji bağlamında, "ilaçların akılcıl kullanılmalarını sağlamayı hedefleyen ve farmakolojik, klinik ve epidemiyolojik bilgileri birleştiren bir bilim dalı" olarak tanımlanmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan pek çok ülkede gelişmiş bir disiplin olduğu halde, Türkiye'de klinik farmakoloji henüz yeterince kurumsallaşamamıştır.

Ülkemizde, **sürekli tıp eğitimi (STE)** kapsamında akılcıl farmakoterapi eğitimi ile ilgili sorunların boyutları yeterince araştırılmadığından bu eksikliğin yarattığı olumsuzluk ve zararlar tam anlamıyla ortaya konulamamaktadır. Ayrıca ülkemizde yaygın ve etkin bir STE programı ve örgütlenmesi ve en önemlisi bununla ilgili yaptırım bulunmamaktadır. Başta aile hekimleri olmak üzere, hekimlerin yeni bilgi ve beceriye ulaşma inisiyatifleri sınırlıdır. Çoğu yerde hekimler ilaçlara, özellikle de yeni ilaçlara ilişkin bilgileri esas olarak ilaç üreticisi (pazarlayıcısı) firmaların satış temsilcilerinden almaktadırlar; bu da ilaçların hekimlere kısıtlı ölçekte ve yanlı tanıtımına yol açmaktadır. Bu nedenle akılcıl ilaç tedavisi hakkında STE etkinlikleri özellikle önem kazanmaktadır.

Türkiye'de geleneksel komşuluk ve akrabalık ilişkileri, kişilerin birbirlerine ilaç tavsiye etmeleri, hekimine yakınları için kendi üzerinden reçete yazdırma ve hekimin meslek etiğine uymadığı halde buna ses çıkarmaması gibi faktörler soruna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, yasal olarak reçeteyle satılması gereken ilaçların, geri-ödeme için zorunlu olarak reçete ile alınanlar dışında kalanlarının

* Bu bağlamda klinik farmakolojiye uygulamalı farmakoloji denilmesi daha uygun olur. Klinik farmakoloji aynı zamanda yeni ilaçların geliştirilmesi, insanlar üzerinde araştırılması ve değerlendirilmesine yönelik bilimin de adıdır.

eczanelerden rahatlıkla reçetesiz alınabilmesi böylece hastanın kendi inisiyatifi veya yetkisiz kişilerin veya medyanın tavsiyeleriyle ilaç kullanması akılcıl–olmayan ilaç tedavisinin önemli nedenlerinden biridir.

Yukarıda tıp eğitimi ile ilgili olarak sözü edilen temel sıkıntılar **eczacılık eğitimi** için de geçerlidir. Gerek hekimlerin düzenlediği ilaç tedavisinin başarısında, gerekse reçetesiz satılan ilaçların hastalar tarafından akılcıl kullanımının yönlendirilmesinde eczacının önemli bir rolü vardır. Akılcıl ilaç kullanımı ilkeleri ve bu süreçte eczacının sorumlulukları konusunda iyi eğitilmemiş eczacıların ülkemizde yaygın olarak karşımıza çıkan akılcıl–olmayan ilaç kullanımı örneklerine potansiyel katkıları göz ardı edilmemelidir. Ülkemiz özelinde eczacıları ilgilendiren bir diğer durum da serbest çalışan eczacıların eczanelerinde sürekli bulunmamaları ve reçetede bulunan ilaçların kullanım talimatlarının hasta ya da yakınına anlatılması ve hatta ilaç tavsiye edilmesi sürecinin halen resmi bir eczacılık eğitimi almamış "eczacı kalfaları/çırakları" tarafından yerine getirilmesidir. Türkiye'de eczacılık fakültelerinde akılcıl ilaç kullanımı eğitimlerine 2008-2009 yıllarında başlanmış olup, bunun ülke genelinde giderek yaygınlaştırılmaya çalışılması sevindirici bir gelişmedir.

Akılcıl-olmayan ilaç tedavisi kararı verme alışkanlığının hasta düzeyinde **istenmeyen sonuçları** kısaca (i) hastalığın tedavisinde yetersiz kalınması; (ii) istenmeyen etki riskinde artış; (iii) ilaç etkileşmeleri olasılığında artış ve (iv) gereksiz tedavi maliyeti, işten kalma ve kazanç kaybı gibi ekonomik zararlar şeklinde özetlenebilir. Ayrıca akılcıl–olmayan tedavilerin toplum sağlığı açısından da zararlı sonuçları olabileceği göz ardı edilmemelidir. Örneğin enfeksiyon hastalıklarının yetersiz tedavisi sonucu dirençli mikroorganizmaların üremesi ve yayılması aynı toplumda yaşayan diğer kişilerin sağlığını da olumsuz yönde etkileyecektir.

Akılcıl–olmayan ilaç kullanımının önlenmesi

DSÖ, 2002 yılında ilaçların akılcıl kullanımını teşvik etmek amacıyla yayımladığı raporunda, akılcıl-olmayan ilaç kullanımının önlenmesine yönelik etraflı başlıkları ortaya koymuştur. 2011 yılında DSÖ'nün bir başka raporunda dünya genelinde akılcıl-olmayan uygulamaların sürdüğünden ayrıntılı söz edilmiştir. Aynı yıl Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) da, gelecek 5 yıllık yol haritasında; ilaçların akılcıl kullanımını en iyi şekilde hayata geçirmeyi hedefleri arasında beyan etmiştir. Aradan geçen 10 yıla rağmen 2002 yılına ait raporun güncelliğini hala koruduğu göze çarpmaktadır. Aralarında Türkiye'nin de bulunduğu pek çok ülke ulusal akılcıl ilaç kullanımını yaygınlaştırma programında bu rapordan yararlanmaktadır. Raporda dünya genelinde, hastaların yarısının ilaçlarını yanlış şekilde kullandığı; ilaçların yarısının uygun olmayan şekilde reçetelendiği, dağıtıldığı ya da satıldığı ve dünya nüfusunun yaklaşık olarak üçte birinin temel ilaçlara erişimden yoksun olduğu bildirilmektedir. İlaç kullanımının izlenmesi ve akılcıl-olmayan ilaç kullanımın azaltılması için "ulusal program" dahilinde stratejiler geliştirmenin ve bunları hayata geçirmenin önemi vurgulanmıştır. Bu bağlamda ilaçların daha akılcıl kullanımlarını teşvik etmeye yönelik aşağıda sıralanan "12 temel girişim"den bahsedilmiştir:

1. İlaç politikalarını düzenlemek için yetkilendirilmiş multi-disipliner ulusal bir yapılanma,
2. Klinik rehberlerden yararlanma,
3. İlk seçenek tedavileri esas alan temel ilaç listesi oluşturma,
4. Bölgelerde ve hastanelerde ilaç ve tedavi komiteleri kurma,
5. Probleme dayalı akılcıl ilaç kullanımı eğitimini mezuniyet-öncesi dönemde vermeyi sağlama,
6. Hizmet-içi sürekli tıp eğitimleri düzenlenme,
7. Kurumsal çerçevede gözetim, denetim ve geri bildirim ("feedback") sistemlerini geliştirme,
8. İlaçlar hakkında bağımsız bilgi kaynaklarını kullanma,
9. İlaçlar ve ilaçla tedavi hakkında halk eğitimi yapma,
10. Etik-olmayan mali teşviklerden kaçınma,
11. Uygun ve zorunlu düzenlemeleri hayata geçirme,
12. İlaç tedarikini ve personel istihdamını güvence altına almaya yönelik yeterli devlet harcamaları sağlama.

Türkiye için bütün bu konularda başarılı olunabilmesi için alınması gereken önlemler aşağıda açıklanmıştır.

Sorunun tanımlanması ve alınan önlemlerin sonuçlarının izlenmesi: Ülkemizde var olduğunu bildiğimiz akılcıl-olmayan ilaç kullanımı sorununun çözümü için öncelikle sorunun tüm boyutları ile iyi tanımlanması gerekir. Bu amaçla iyi tasarlanmış, geniş kapsamlı araştırmalar yapılmalı, soruna hekimlerin, eczacıların, diğer sağlık personelinin, hastaların yani halkın, sağlık ve bakım hizmetlerinden sorumlu makamın yani Sağlık Bakanlığının, SGK'nın, Türk Tabipleri Birliği (TTB), Türk Eczacıları Birliği (TEB) vb. meslek örgütlerinin, Tıp ve Eczacılık Fakültelerinin katkıları nicelik ve nitelik açısından belirlenmelidir. Bir ülkede akılcıl–olmayan ilaç kullanımının ortaya çıkarılması ve daha sonra da alınan önlemlerin sonuçlarının izlenmesi için INRUD ("International Network for Rational Use of Drugs") ve WHO-DAP ("WHO Action Program on Essential Drugs") tarafından belirlenen belli başlı **ölçüm parametreleri** birkaç kategoride incelenebilir: **(i) Reçeteleme belirteçleri:** Reçete başına ortalama ilaç sayısı, jenerik ad taşıyan/reçete yüzdesi, antibiyotik ilaç taşıyan/reçete yüzdesi, injeksiyonluk ilaç taşıyan/reçete yüzdesi, formülerde bulunan ilaçların reçetelenme yüzdesi. **(ii) Hasta bakımı belirteçleri:** Ortalama konsültasyon zamanı, eczanede ortalama ilaç verme zamanı, reçetede bulunan ilaçların eczane tarafından sağlanabilme yüzdesi, eczacı tarafından uygun etiketleme yüzdesi, hastanın dozajı doğru bilme yüzdesi. **(iii) Sağlık kurum veya kuruluşu belirteçleri:** Formüler veya ilaç listesinin bulunabilirliği, anahtar (temel) ilaçların bulunabilirliği. Bu ve benzeri belirteçler kullanılarak ülkemizin nitelik ve nicelik açısından akılcıl–olmayan ilaç kullanımı profilinin bilinmesi, çözüm önerilerine ilişkin **yakın ve uzak vadeli eylem planı** oluşturulması için temel teşkil edecektir.

Eğitim: Türkiyede mezuniyet–öncesi ve sonrası eğitimdeki aksaklık ve eksikliklere başlangıç kısmında değinilmişti. DSÖ ile Sağlık Bakanlığı arasındaki 1998/99 Orta

Vadeli İşbirliği Programı kapsamında, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünün koordinatörlüğünde, Tıp Fakültelerinde bulunan Farmakoloji Anabilim Dallarının katılımı ile gerçekleştirilen bir toplantının sonuç raporunda özetle şöyle denmektedir:

1. Tıp fakültelerinde mezuniyet–öncesi akılcıl farmakoterapi eğitimine kesinlikle gereksinim vardır. Mevcut farmakoloji eğitimine ek olarak, klinik stajların yapıldığı dördüncü ve beşinci sınıflara **akılcıl farmakoterapi becerilerinin** kazandırılacağı ders ve/veya stajların eklenerek yaygınlaştırılması gereklidir. İkinci ve üçüncü sınıflarda verilmekte olan tıbbi farmakoloji dersleri de yukarıda söz edilen anlayışa uygun olarak yeni baştan düzenlenmelidir.

2. Gerek tıbbi farmakoloji gerekse akılcıl farmakoterapi eğitimi ile ilgili olarak **çekirdek eğitim programı** hazırlanmalı, eğitim materyali geliştirilmeli (örneğin iyi reçete yazma kılavuzu, ilaç formülerleri, hasta senaryoları, video kayıtları, interaktif bilgisayar programları vb.) ve **eğiticilerin eğitimi** için kurslar düzenlenmelidir. Ayrıca ilaç formüleri kullanma alışkanlığı tıp fakültesi öğrencilerine erken sınıflardan itibaren kazandırılmalıdır.

3. Farmakoterapi programları **bilgi ve beceri kazandırma ve tutum değiştirme**ye uygun biçimde tasarlanmalıdır. Akılcıl tedavi kararları verilebilmesi ve **doğru reçete yazma becerilerinin** geliştirilebilmesi için, eğitimin uygun modern yöntemler kullanarak, öğrenci–merkezli ve küçük gruplarda problem çözmeye yönelik şekilde yapılması gereklidir. Ayrıca uygun **ölçme-değerlendirme sistemleri** kullanarak, **eğitimin etkililiği** artırılmalıdır; örneğin, reçete yazma becerisi, objektif yapılandırılmış klinik sınavlarla ("objective structured clinical examination", OSCE) ölçülmelidir. Uygulanan **eğitimin kalitesi** ve öğrenme **hedeflerine ulaşıp ulaşmadığı** da periyodik olarak denetlenmelidir.

4. Mezuniyet–sonrası dönemde sürekli tıp eğitimi kapsamında hekimlere akılcıl ilaç kullanımı uygulamalarında yararlanacakları bilgi ve becerileri kazandıracak ve onları toplumda sık görülen hastalıklar konusunda daha donanımlı kılacak eğitim programları düzenlenmelidir. **STE sonuçlarının,** hem hekimlerin akılcıl ilaç uygulamasına yaptığı katkılar açısından sağladığı başarı, hem de eğitim etkinliklerinin yöntemsel başarıları yönünden sürekli **izlenmesi ve değerlendirilmesi** gereklidir.

Bu raporun hazırlanması ve ilgili kişi ve kuruluşlara gönderilmesinden sonra özellikle tıp fakültelerinin müfredatlarına akılcıl farmakoterapi eğitimi verilen dersler/stajlar koyulmaya başlanmış ve Türk Farmakoloji Derneği tarafından tıp fakültelerinde akılcıl farmakoterapi eğitimi verecek farmakologların eğitimi etkinlikleri başlatılmıştır. Bu Derneğin mezuniyet-sonrası akılcıl farmakoterapi alışkanlığı kazandırmaya yönelik etkinlikleri de sürmektedir. Bunlar umut verici gelişmeler olmakla birlikte yeterli değildir ve bu konudaki çabaların artarak sürmesi gereklidir. Bu arada uygun ve uygulanabilir yaptırımlar getirilmesi önemlidir. Son yıllarda hayata geçirilen akılcıl ilaç kullanımını yaygınlaştırma ulusal programı bu bakımdan umut vaat etmektedir. Bu program kapsamında Sağlık Bakanlığı bünyesinde "Akılcı İlaç Şube Müdürlüğü" kurulmuş, hastanelerde konuyla ilgili birimlerin oluşturulması, bilimsel toplantılar, sempozyumlar, kongreler ve diğer bilimsel faaliyetlerde akılcıl ilaç konusuna yer verilmesi, halka yönelik bilgilendirici faaliyetlerde bulunulması gibi bazı düzenlemeler yapılmaya çalışılmaktadır. Bununla birlikte, geçen 2 yılı aşkın süre zarfında sürecin beklenenden çok daha yavaş ilerleme kaydettiği söylenebilir.

Temel ilaç listesi veya ulusal / bölgesel / kurumsal ilaç formülerleri: DSÖ verilerine göre bir ülkede bulunan hastaların büyük bir kısmının tedavisi yaklaşık 300–400 ilaç (Ulusal Temel İlaç Listesi) ile gerçekleştirilebilir. Buna ek olarak özel durumlar için ek listeler hazırlanır. DSÖ, temel ilaç listesi kavramını esas olarak ilaç sağlama için fonları yetersiz, ilaç dağıtımı, kontrolü ve hastaya ulaştırma olanakları kısıtlı, gelişmekte olan ülkelerin ilaç sorununu çözmek için tavsiye etmiş ve listeyi oldukça kısıtlı tutmuştur. Bu listelerin serbest pazar ekonomisi uygulayan, ilaç üretim ve dağıtım sistemleri gelişmiş Türkiye gibi ülkeler için geçerliliği ve gerekliliği kısıtlıdır ve tartışmalıdır.

Temel ilaç listesine alternatif ve bütün ülkeler için geçerli bir kavram ise Ulusal İlaç Formüleridir. İlaç formüleri hekimlerin ve diğer uzmanların sağlığın korunması, hastalıkların tanı ve tedavisi ile ilgili olarak en son görüşlerini temsil eden ve sürekli güncelleştirilen ilaç listesi olarak tanımlanmaktadır. Formülerlerin birincil amacı, marjinal ilaç ve tedavilerin kullanımını sınırlandırmaktır. Formülerler açık formüler, kapalı formüler veya kısmen ya da seçici olarak kapalı formüler olarak hazırlanabilirler.

1999'da TTB ve TEB'in manevi desteğiyle yayımlanmaya başlanan ve Sağlık Bakanlığınca hekim ve eczacılara tavsiye edilmesi uygun görülen Türkiye İlaç Kılavuzu/Formüleri, İngiliz Ulusal Formülerinden yararlanılarak Türkiye'ye uyarlanmak suretiyle hazırlanmıştır; o tarihten 2007 yılına değin 2 yılda bir güncelleştirilerek düzenli yayımlanmaya çalışılmıştır. Basım sürecinde yaşanan sorunların çözüme kavuşmasının ardından bu formülerin 2011'deki güncelleştirilmiş 6. Baskısı **"Türkiye İlaçla Tedavi Kılavuzu TİK-6, 2011-2012 Formüleri"** adı altında yayımlanmıştır (TİK-6, bkz. Kayaalp, 2011). Reçete yazarken veya eczanede reçete yaparken başvurulabilecek bilimsel değeri olan bir masaüstü kitabıdır.

Ulusal formülerlere ek olarak bölge hastaneleri için düzenlenen formülerlerde 150-200 kadar ilaç bulunur. Birinci basamak sağlık kuruluşları için hazırlanmış formülerler 40-50 ilaçtan oluşur. Dispanser formülerlerinde ise 20-30 ilaç bulunması yeterlidir. Gelişmiş ülkelerdeki hastanelerde yönetim organizasyon şemasının önemli bir bileşeni olan "İlaç ve Tedavi Komiteleri" ("Drugs & Therapeutics Committee / Pharmacy & Therapeutics Committee") yerel formüler hazırlanmasından ve kullanımının izlenmesinden sorumludur. Bu komiteler, hazırladıkları formüleri düzenli olarak güncelleştirirler. Geriödeme yapan resmi sağlık güvencesi kurumları veya sağlık sigortası sağlayan özel kuruluşlar tarafından, bunların kapsamına giren hastaların tanı ve tedavisinde, bu kılavuzlara uyulması, uygun istisna koşulları belirtilerek reçete yazan hekimlerden istenir.

Standart tanı/tedavi kılavuzları: Özellikle ülkemizde sık görülen hastalıklarla ilgili olarak standart tanı/tedavi kılavuzları, özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan hekimler için bilimsel kanıtlara dayandırılarak ve ilgili dalların uzmanları tarafından hazırlanmalıdır. Bu kılavuzların birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında yapılması gereken tedavilere özellikle işaret etmesi

gereklidir. Ayrıca hazırlanan rehberlerin kullanımının yaygınlaştırılması ve hekimler tarafından benimsenmesi için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Bunlar yapılırken, hekimlerin, özellikle serbest çalışan hekimlerin, ilaç seçme ve mesleğini icra etme özgürlüğü kısıtlanmamalıdır. 2002 yılında birinci basamağa yönelik tanı ve tedavi rehberleri yayımlama deneyimi kazanan Sağlık Bakanlığı, bir yıl sonra ilk revizyonunu hayata geçirmiş, ancak aradan geçen uzun zamanda birinci basamak için hazırlamış olduğu bu rehberleri güncellemede maalesef yetersiz kalmıştır. Oysa bu tür rehberlerin en geç 2 yılda bir güncellenmesi önemlidir. 2012 yılı itibariyle bu rehberlerde kısmi revizyon başlatılmış olması, beklentilerin çok gerisinde olmakla birlikte sevindirici bir gelişmedir.

İlaç bültenleri: Sağlık Bakanlığı, TTB, TEB, Türk Farmakoloji Derneği ve Klinik Farmakoloji Derneği dahil klinik uzmanlık dernekleri gibi kuruluşların aktif katılımı ile oluşan, şeffaf, hesap verebilir bir işleyiş düzeni ve yöntemi, etik kılavuzu bulunan, idari yargının denetimine açık bir kurum tarafından yayımlanacak bağımsız ilaç bültenleri aracılığıyla piyasaya yeni sunulan ilaçların tanıtımının yapılması yararlı olacaktır.

Yazılı materyalin eğitim aracı olarak kullanılması: Formülerler, standart tanı/tedavi kılavuzları, ilaç bültenleri gibi akılcıl ilaç tedavisi için destek yazılı materyalin eğitim ve sınav aracı olarak kullanılmaması halinde, bunların sorunun çözümüne oldukça düşük bir katkı yapabildiği bildirilmektedir. Bu nedenle bu malzemenin gerek mezuniyet–öncesi, gerekse mezuniyet–sonrası eğitim programlarında kullanılmalarının sağlanması, harcanacak emek, zaman ve paranın boşa gitmemesi açısından çok önemlidir.

Hekim ve eczacıların ilaç sanayisi ile ilişkilerinin düzenlenmesi: Yeni ilaç geliştirilmesi ve kaliteli ilaç üreterek halkın sağlığını korumak ve düzeltmek amacıyla hekimlerin kullanımına sunulması süreçlerinde uluslararası ve ulusal ilaç sanayisinin önemi ve katkısı büyüktür. Ayrıca ilaç sanayisi ülkemizde özellikle birinci basamakta sağlık hizmeti vermekte olan hekimler için eylemli olarak ilaçlarla ilgili en önemli bilgi kaynağı olma işlevini de taşımaktadır. Ancak bu önemli bilgi kaynağı ister istemez yanlı bir kaynak sayılır. Tanıtım dışındaki yansız ve kapsamlı destekleriyle Türkiye'de eğitim kuruluşları ile işbirliği yaparak hekimler ve eczacılar için ilave katkıda bulunması beklenir. İlaç sanayisi ilaç tanıtım etkinliklerinin uluslararası etik normlarda olması için özen göstermeye çalışmaktadır. Bu konuda Sağlık Bakanlığı'nın yürürlüğe koyduğu Yönetmelik ve İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası'nın üyelerine uyguladığı "İEİS Tıbbi İlaç Tanıtım İlkeleri Kılavuzu" ve Araştırıcı İlaç Firmaları Derneğinin (AİFD) kendi üyeleri için çıkardığı diğer bir kılavuz akılcıl tedavinin tanıtımla ilgili gereklerini önemli ölçüde yerine getirmektedir. Ancak bu kurallara uyumun sürekli izlenmesi ve yeterli yaptırım uygulanarak aksi davranışların etkin şekilde engellenmesi önemlidir. 2011 yılında yeni versiyonu yayımlanan "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik" ve bu Yönetmelik doğrultusunda hazırlanan "Akılcı İlaç Kullanımı Oturumları Hakkında Kılavuz" söz konusu faaliyetlerin başarısını artırması bakımından umut vaat etmektedir.

Reçetesiz ilaç satılmasının kontrol altına alınması: Yukarıda da değinildiği gibi, soğuk algınlığı, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, dispepsi halleri, basit alerjik deri döküntüleri vb. gibi sık olarak ortaya çıkan durumlarda kişiler hekime gitmeden de kendi kendilerini tedavi edebilirler. Bu durum akılcıl ölçüler içinde kişisel özgürlüğün ve hasta haklarının bir öğesi olarak kabul edilir. Bu gibi durumlarda reçetesiz satın alınabilecek **tezgah–üstü** ("over–the–counter", OTC) **ilaçlar** ve dozaj formları tıp otoriteleri tarafından belirlenir ve sağlık otoritesinin (ülkemizde Sağlık Bakanlığı) ilgili organları tarafından onaylanır. Bunun dışındaki ilaçların reçetesiz olarak, hekim kontrolü dışında alınması sakıncalı durumlara yol açar. Bunların başında hastalıkların yetersiz tedavisi, semptomların maskelenerek hekimin tanı koymasını geciktirme, bazen tehlikeli olabilecek istenmeyen ilaç etkilerinin ve ilaç etkileşmelerinin fark edilmemesi gibi durumlar gelir. Bu nedenle, reçetesiz satılmak üzere ruhsatlandırılmış ilaçlar dışında, eczanelerde ilaçların reçetesiz satılmasına izin verilmemeli, eczanelerin bu amaçla sürekli kontrolü ve aksine davrananlar hakkında yasal işlem yapılması gereklidir. Bu konuyla çok yakından ilgili bir durum da tıbbi amaçla bitkisel ürünlerin kullanımı konusunda yaşanan sıkıntılardır. Geleneksel ve bitkisel ürünlerin gelişigüzel kullanılması birçok yönden akılcıl olmayan ilaç/ürün kullanımı sorununu önemli oranda körükler. Dolayısıyla bu ürünlerin üretim, pazarlama ve tanıtımları çok sıkı denetlenmeli ve kullanımları sınırlandırılmalıdır. Pek çok ülkede kullanımı giderek yaygınlaşan bu ürünlerin tedavideki iddiaları çok iyi araştırılmalı, kullanımına izin verilen alanlarının sınırları net olarak çizilmeli, ilaçla boy ölçüşmeye kalkışmalarının önüne geçilmelidir. Ürünün kaynağı, üretim teknolojisi, kullanım şartları, saklama koşulları, olası etkileşmeleri ve yan etkileri gibi hassas konular mutlaka uzmanlar tarafından değerlendirildikten sonra, iddiasını bilimsel yollarla kanıtlayanların sınırlı kullanımlarına izin verilmelidir. Türkiye'de uzun yıllar bu ürünlerin piyasaya sunumu ile ilgili "izin verme" konusunda kurumsal düzeyde yetki karmaşası sürmekte idi. Alt yapı eksikliklerine ilaveten bu karışıklıktan da yararlanan bazı çevreler, insanların bu tür ürünlere olan talebini akılcıl-olmayan yönde etkiledi. Bu ürünlerle ilgili olarak 2010 yılında yayımlanan Yönetmelik ve ardından Sağlık Bakanlığı ile Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı arasında varılan mutabakat bu konuda yetki karmaşasının giderilmesinin önü açmıştır. 2012 yılı itibariyle nihayet, bu tür ürünlerin "gıda takviyesi olabilecek ve olamayacaklarına dair ayırımlarını içeren ayrıntılı resmi liste" oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bu düzenleme sayesinde "tıbbi kullanım iddiası" taşıyanlar ancak Sağlık Bakanlığına yapılacak beyanlarının kabulü halinde, iddiaların kabul gördüğü oranda tıbbi kullanım için pazarlanma imkanına kavuşacaklardır. Bitkisel ürünlerin bilinçsiz kullanımlarına engel olacak bu tür düzenlemelerin akılcıl ilaç kullanımına doğrudan ya da dolaylı çok önemli katkıları olacaktır.

Hasta uyuncunun artırılması ve halkın sağlık eğitimi: Akılcıl ilaç kullanımında değişik önem ve katkı düzeylerine sahip olan çeşitli öğelerden biri olan "hasta"nın tedaviye **uyuncu,** yani reçetelenen ilaçları tavsiye edilen dozda, zamanda, sürede ve uyarılara uygun şekilde kullanması (bkz. 10. Konu), tedavinin başarısını doğrudan etkilemektedir. Bu faktörün atlanması akılcıl tedavi ile ilgili olarak diğer açılardan gösterilen çabaların verimliliğini ileri derecede düşürebilir. Uyuncun artırılmasında hastanın eğitilmesi, hekimin hastasına daha fazla zaman ayırması, hastaya ilacın kullanımı ile ilgili açık seçik kaleme alınmış broşürlerin, notların ve doz cetvellerinin verilmesi ve ilaç-

la ilgili olarak hekimin yaptığı **bilgilendirmenin** eczanede eczacı ve klinikte hemşire tarafından **pekiştirilmesi** önemli gerekliliklerdir. Hekim tanı koymada ve akılcıl tedavi kararı vermede ne kadar yetkin olursa olsun, tedavinin başarısı, hastanın hekimin söylediklerini anlaması ve doğru uygulamasına bağlıdır.

Gerek hekim tarafından reçete edilen ilaçların doğru kullanımı, gerekse kendi kendini tedavi ("self-medication") uygulamalarının akılcıl bir biçimde yapılabilmesi için halkın sağlık eğitimine önem verilmelidir. Halkın, sağlığın korunması için alınacak temel önlemlerin, hastalıkların tanınması ve zamanında hekime başvurulmasının önemi ve ilaç kullanırken dikkat edilmesi gereken genel kurallar gibi temel bilgilerle donatılması gereklidir. Bu amaçla Sağlık Bakanlığı, meslek birlikleri ve ayrıca tıp, eczacılık, diş hekimliği fakülteleri gibi sağlıkla ilgili yüksek eğitim kurumlarının, gerek yazılı basın, gerekse radyo, televizyon ve internet aracılığıyla halkın sağlık eğitimine örgütlenmiş bir şekilde katkıda bulunmaları gerekir. Akılcıl ilaç kullanımını yaygınlaştırma ulusal programı kapsamında Sağlık otoritesinin son yıllarda kamuya açık yerlerde afiş vb. yazılı-görsel materyal sergiletmesi, kitle iletişim araçları vasıtasıyla kısa film gösterimi, uzman görüşü sunulması gibi kamuoyunu bilgilendirmeye yönelik etkinliklere girişmiş olması önemlidir. Ancak bütün bu etkinliklerin düzenli ve sürdürülebilir olması çok daha önem arz eder, dolayısıyla işin bu yönü için azami çaba sarf edilmelidir.

Diğer önlemler: Akılcıl ilaç tedavisi açısından önemli sonuçları olabilecek bir diğer girişim de ilaç hasta kullanma talimatlarının, ilaç prospektüslerinin kolay okunacak büyüklükteki harfler ve olabildiğince şekiller kullanılarak, halkın anlayabileceği bir dille hazırlanmasıdır. 2009 yılından başlayarak Türkiye'de ilaç ürünü kutularına prospektüs adlı hekimlere hitap eden bilgi notu yerine hastaya hitap eden onun anlayacağı bir dilde yazılmış "kullanma talimatı" adlı bilgi notu konulmaya başlanmıştır. Prospektüslerin kaldırılmasıyla ortaya çıkan boşluğu doldurmak için ilaç ürünü üreticileri tarafından hekimlere ilaç ürünlerinin çeşitli özellikleri ve kullanımı ile ilgili en az prospektüs kadar bilgi içeren "kısa ürün bilgisi" adlı belge, ilaç tanıtım malzemeleriyle birlikte ya da elektronik ortamda ilaç bilgilendirme araçlarıyla sunulmaktadır. Hekimlere tanıtım amacıyla verilen bedelsiz ilaç nümunesinin onun kısa ürün bilgisi ile birlikte verilmesi şart koşulmuştur.

Türkiye'de ilaç ruhsatlandırılması işlemlerinin gittikçe artan bir şekilde Avrupa Birliği normlarına yaklaştırılarak güncelleştirilmesi ve böylece ilaç piyasasına kaliteli, etkili ve güvenli ilaçların sunulması, ayrıca ilaç ürünlerinin terapötik eşdeğerliğinin ön-koşulu olarak jenerik ilaçlarda biyoeşdeğerlik uygulamasının başlatılması akılcıl ilaç kullanımının altyapısı ile ilgili önemli noktalardır.

Akılcıl ilaç tedavisi için uygulama ilkeleri

Klinik eğitimlerinin başlangıcında tıp öğrencilerinin çoğu hastaları için nasıl ilaç reçete edeceklerine ya da hangi bilgileri vermeleri gerektiğine dair belirgin bir fikirleri olmadığının farkına varırlar. Bu genellikle daha önceki farmakoloji eğitimlerinin hasta merkezli değil, ilaç-merkezli olmasından ve uygulama yerine teori üzerine yoğunlaşmasından kaynaklanmaktadır. Ancak klinik uygulamada tanıdan ilaca giden tam tersi bir yaklaşım benimsenmelidir. Üstelik hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut ölçüleri ve sosyokültürel özellikleri gibi kimi faktörler tedavi seçeneklerini etkileyebilir. Uygun tedavi konusunda hastaların kendi anlayışları ve beklentileri de vardır ve bu nedenle de hastalar tedavinin bilgilendirilmiş ortak katılımcısı sayılmalıdır.

Akılcıl ilaç tedavisi kararı verirken en temel noktalardan biri, **tanının doğru konmasıdır**. Hastanın hekime başvurma nedeni, altta yatan hastalığa ait bir belirti, psikososyal veya sosyal bir sorun, anksiyete, ilaç yan etkisi, yeniden ilaç yazdırma isteği, tedaviye uyunçsuzluk, koruyucu tedavi isteği veya bunların kombinasyonu olabilir. İlaç tedavisine karar vermeden önce mutlaka **ilaç-dışı tedavi seçenekleri** gözden geçirilmeli ve hemen daima ilaç tedavisi ile birlikte diyet, egzersiz gibi gerekli yaşam biçimi değişiklikleri konusunda hasta uyarılmalıdır. Akılcıl ilaç tedavisi kararının başarıya ulaşması, daha önce de belirtildiği gibi hastanın tedaviye uyuncu ile doğrudan ilişkilidir ve bunun sağlanması da hasta ve/veya yakınları ile hekim arasında iyi bir iletişimi gerektirir.

Hastanın tanısının konması, akılcıl reçete yazma, tedavi alternatifleri arasından kendisine en uygun olanın seçilmesi ve tedaviye başlanması süreci, herhangi bir **problem çözme sürecine** benzetilebilir. Bu süreç problemin tanımlanmasını, çözümüne yönelik bir hipotez kurulmasını, bu hipotezin bir deneyle sınanmasını ve sonucun gözlenmesini, gerekirse doğrulanmasını içerir. Hekimi tedavi hedeflerine ulaştırabilecek **ilaç alternatifleri,** etkililik (efficacy), güvenlilik (safety), uygunluk (suitability) ve maliyet (cost) açısından birbiriyle karşılaştırılmalı ve en iyi seçenek belirlenmelidir. Pratikte sık karşılaştığı indikasyonların tedavisi için hekimin önceden hazırlıklı olması, kendisine olan güvenini artırır ve bu süreci daha hızlı işletmesini kolaylaştırır. Sık karşılaşılan indikasyonların tedavisinde söz konusu bu 4 seçim ölçütünden yararlanılarak önceden belirlenen tedaviye **kişisel (k) tedavi,** bu yolla belirlenmiş olan ilaç(lar)a da **kişisel (k) ilaç(lar)** adı verilir. Problem çözme basamakları hatırlanacak olursa, sonraki basamağın deney yapmayı gerektirdiği, dolayısıyla bir hastanın tedavisinin hekim tarafından kurulan tedavi hipotezinin doğrulanmasına yönelik bir deney olduğu fark edilecektir. Ancak deneye başlamadan önce hastanın hastalığı ve tedavisi konusunda bilgilendirilmesi, kullanacağı ilaçlarla ilgili açık ve anlaşılır açıklamalar yapılması ve gerekli uyarıların yapılması, sonra da okunaklı, doğru ve yeterli bilgileri içeren bir reçete yazılması esastır. Hipotezin doğruluğunun anlaşılması için deneyin, yani tedavinin, sonuçlarının ardına düşülmesi; bunun için de hastanın belli aralıklarla izlenmesi gerekir. Bu izleme sırasında eğer problem çözümlenmiş ve hastalık geçmiş ise tedavi sonlandırılabilir; problem çözümlenmemişse bütün basamaklar yeniden gözden geçirilmelidir.

DSÖ İlaç Eylem Programı (WHO-DAP) çerçevesinde Groningen Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı ile ortak olarak Türkiye'de Sağlık Bakanlığınca bir **Akılcıl İlaç Tedavisi Eğitim Programı Modeli** geliştirilmiştir. Bu modelde DSÖ tarafından bastırılmış olan **"İyi Reçete Yazma Rehberi"** ("Guide to Good Prescribing") temel alınmaktadır. Her hekimin elinin altında bulunması tavsiye edilen bu kaynağa internet aracılığı ile Türkçe çevirisi için: <http://www.spgk.saglik.gov.tr> sitesinden ve İngilizcesi için: <http://www.med.rug.nl/pharma/ggp.html> sitesinden ulaşılabilmektedir.

II. BÖLÜM

ANTİBİYOTİKLER VE DİĞER KEMOTERAPÖTİKLER

16. KONU KEMOTERAPÖTİKLERE GİRİŞ, İNFEKSİYON TEDAVİSİNİN FARMAKOLOJİK VE FARMAKOKİNETİK ESASLARI, 157
17. KONU BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER I: PENİSİLİNLER, 182
18. KONU BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER II: SEFALOSPORİNLER VE DİĞERLERİ, 203
I. SEFALOSPORİNLER, 203
II. DİĞER BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER, 213
19. KONU MAKROLİD, LİNKOZAMİD, STREPTOGRAMİN ANTİBİYOTİKLER VE LİNEZOLİD, 217
I. MAKROLİDLER, 217
II. LİNKOZAMİDLER, 221
III. STREPTOGRAMİNLER, 223
IV. LİNEZOLİD, 223
20. KONU TETRASİKLİNLER, 225
21. KONU AMFENİKOLLER, 231
22. KONU AMİNOGLİKOZİDLER, 233
23. KONU DAR SPEKTRUMLU ANTİSTAFİLOKOKAL VE ANTİANAEROBİK İLAÇLAR VE POLİPEPTİD YAPILI ANTİBİYOTİKLER, 242
I. ANTİSTAFİLOKOKAL İLAÇLAR, 242
II. ANTİANAEROBİK İLAÇLAR, 245
III. POLİPEPTİD YAPILI ANTİBİYOTİKLER, 248
24. KONU FLUOROKİNOLONLAR, 250
25. KONU SULFONAMİDLER, KO-TRİMOKSAZOL VE TRİMETOPRİM 256
26. KONU ANTİFUNGAL ANTİBİYOTİKLER VE DİĞER ANTİFUNGAL İLAÇLAR, 259
27. KONU ANTİMİKROBİK İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞMELER VE KOMBİNASYONLAR, 268
28. KONU TÜBERKÜLOZ VE DİĞER MİKOBAKTERİ İNFEKSİYONLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR, 271
29. KONU ÜRİNER İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNE ÖZGÜ İLAÇLAR, 283
30. KONU ANTİAMİBİK İLAÇLAR VE DİĞER ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR, 286
31. KONU ANTİMALARYAL İLAÇLAR, 293
32. KONU ANTHELMİNTİK İLAÇLAR, 302
33. KONU EKTOPARAZİTLERE KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR, 308
34. KONU ANTİVİRAL İLAÇLAR, 311
35. KONU ANTİSEPTİKLER VE DEZENFEKTANLAR, 324
36. KONU KANSER KEMOTERAPİSİNİN ESASLARI VE ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR, 332
I. KANSER KEMOTERAPİSİ İLE İLGİLİ TEMEL BİLGİ VE KAVRAMLAR, 332
II. ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR, 340
37. KONU İMMÜN SİSTEM BOZUKLUKLARI VE İMMÜNOMODÜLATÖR İLAÇLAR, 363
I. İMMÜNOSÜPRESİF İLAÇLAR, 364
II. İMMÜNOSTİMÜLAN İLAÇLAR, 373

16. Konu
KEMOTERAPÖTİKLERE GİRİŞ
İNFEKSİYON TEDAVİSİNİN FARMAKOLOJİK VE FARMAKOKİNETİK ESASLARI

Mehmet Melli ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • Kemoterapinin ana ilkesi • Antibakteriyel etki derecesi • Antimikrobik spektrum • Antibakteriyel Kemoterapötiklerin Etki Mekanizmaları • Direnç • Kemoterapötik İlaçların Seçimi ve Klinik Etkinlikleri ile İlgili Bazı Yöntemler ve Kavramlar • İnfeksiyon etkenlerine göre antimikrobik ilaçların tercih sırası (Tablo) • Klinik Etkililiğin Zamana-Bağımlı veya Konsantrasyona-Bağımlı Oluşu • Antimikrobik Tedavide Başlıca Başarısızlık Nedenleri • Kemoterapötiklerin Profilaktik Olarak Kullanılışı (Kemoprofilaksi) • Kemoterapötik İlaçların Veriliş Yolu ve Dozları • Eliminasyon Organlarının Yetmezliği Durumunda Antibakteriyel İlaç Kullanılışı •

Giriş

Kemoterapi, 19 uncu yüzyılın sonunda Paul Ehrlich tarafından ortaya atılmış bir deyimdir. Vücudu istila eden mikroorganizmaları veya parazitleri konakçıya zarar vermeksizin öldürebilen ilaçlarla yapılan tedavi şekli demektir. Vücuda giren ve hastalık etkeni olan organizmalar çok çeşitli oldukları için (bakteriler; funguslar; viruslar; klamidyalar ve riketsiyalar; amip, plazmodi, layşmanya ve diğer protozoonlar; helmintler gibi), kemoterapide kullanılan ilaçlar da yapıca ve etki yelpazesi bakımından o oranda çeşitlilik gösterirler. Vücut için malinyite göstermesi, çabuk çoğalması ve normal vücut hücresinden kısmen farklı biyokimyasal özelliklere sahip olması bakımından **neoplastik hücreler** de bakteri ve diğer patojen mikroorganizmalara benzetilebilirler. Bu noktadan hareketle farmakolojide, kanser ve diğer neoplazmaların kemoterapisinden bir başka deyişle antineoplastik kemoterapiden söz edilir. Kemoterapide kullanılan ilaçlar, genellikle kullanıldığı patojen etkenin cinsine göre sınıflara ayrılırlar: antibakteriyel ilaçlar, antiviral ilaçlar, antihelmintik ilaçlar, antimalaryal ilaçlar, antiamibik ilaçlar ve antineoplastik ilaçlar gibi.

Antibakteriyel ilaçlar içinde özel bir yer tutan önemli bir ilaç grubu olan **antibiyotikler,** bakteriler, funguslar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından biyosentez edilen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir. Eskiden antibiyotikler, genellikle sentez suretiyle yapılan kemoterapötiklerden ayrı bir ilaç grubu olarak kabul edilirdi. Antibiyotiklerden bir kısmının da diğer kemoterapötikler gibi sentez suretiyle elde edilmelerine başlanılmasıyla aradaki kaynağa ilişkin ufak fark kaybolmaya yüz tutmuştur. Bundan dolayı bugün antibiyotikler ve antibakteriyel kemoterapötikler eşanlamlı sözcükler olarak kullanılmaktadır.

Kemoterapötik ilaçlar alanındaki ilerlemeler infeksiyon hastalıklarının etkenleri hakkındaki bilgilerin gelişmesine paralel olarak 19. yüzyılın ikinci yarısında başlamıştır. Ondan önce başarı ile kullanılan iki önemli madde vardı: (i) Sıtma tedavisinde kullanılan, kinin ve diğer kınakına alkaloidlerini içeren kınakına ağacının kabukları, (ii) Yüzeyel sifiliz lezyonlarının tedavisinde dıştan merhem şeklinde kullanılan cıva.

İlk bulunan antibakteriyel maddeler metal tuzları, iyod ve fenoller olmuştur. Fakat bu maddeler, bakteriler kadar insan ve hayvan hücrelerine de toksik etki gösterdiklerinden bakterileri öldürmek üzere ancak cilt üzerine uygulanmak suretiyle yani **antiseptik** olarak veya cerrahi aletlerin ve malzemelerin sterilizasyonu için yani **dezenfektan** olarak kullanılabilmiştir.

Antibiyozis yani bakterilerin ve diğer mikroorganizmaların sentez edip kültür ortamına salıverdikleri maddelerle diğer mikroorganizmaların gelişmesini durdurmaları ve hatta onları öldürmeleri olayı Pasteur tarafından 1871 yılında tanımlanmıştır. Ancak Pasteur, bu olayın infeksiyon hastalıklarının tedavisindeki önemine işaret etmekle beraber, kemoterapiden ziyade **immünoterapi** üzerinde çalışmış ve çeşitli aşıları ve immün serumları araştırmış ve üretmiştir.

Kemoterapötiklerin sistemik olarak uygulanması ile ilgili ilk başarılı sonuçlar Ehrlich tarafından 20. yüzyılın başlarında alınmıştır. Histoloji ve mikrobiyolojide kullanılan boyaların ancak belirli hücre tiplerini boyayıp diğerlerini boyamamaları veya hastalık etkeni mikroorganizmaları boyayıp memeli hücrelerini boyamamaları şeklindeki gözlemler, bu araştırıcıyı hastalık etkeni mikroorganizmalara zarar veren, fakat konak hayvan ve insan hücrelerine pek zararı olmayan kimyasal maddelerin sentez edilebileceği hükmüne vardırmıştır. Bu inanış noktasından hareketle Ehrlich, ilk sistemik modern kemoterapötikler olan tripan mavisi, atoksil, triparsamid (Tripanosoma'lara karşı etkili), salvarsan ve neosalvarsan (sifiliz etkeni olan *Treponema pallidum*'a etkili) gibi ilaçları keşfetmiştir. Bunları, protozoonlar ve parazitler tarafından oluşturulan, diğer hastalıkların tedavisine olanak veren diğer ilaçlar izlemiştir.

Bakteri infeksiyonlarının sistemik verilen kemoterapötiklerle tedavisi, 1932'de Domagk tarafından bir azo boyası olan Prontosil'in sıçanlarda deneysel sistemik streptokok infeksiyonlarına karşı etkinliğinin bulunması ile başlamıştır. 1937'de Trefouel ve çalışma grubu tarafından Prontosil'in vücutta esas etkin bileşik olan **sulfanilamid**'e dönüşmek suretiyle etkin hale geldiğinin bulunması, antibakteriyel etkisi çok daha güçlü, buna karşılık toksisitesi düşük olan sulfanilamid türevlerinin yani **sulfonamidlerin** yapılmasına yol açmıştır. 1939'da Oxford'da Florey'in başkanlık ettiği bir grup araştırıcı, *Penicillium notatum* adlı yeşil küf mantarından penisilin adını verdikleri antibakteriyel bir maddeyi izole etmişler, bunun deney hayvanlarındaki ve insandaki bazı infeksiyon modellerinde tedavi edici etkinliğini göstermişlerdir. Bu küf mantarının katı kültür ortamında üretilen stafilokok kolonilerine karşı öldürücü etkinlik gösterdiği daha önce 1929'da Fleming tarafından bildirilmiştir. Penisilin'in bulunuşu antibakteriyel kemoterapide en önemli aşamayı oluşturan **antibiyotik çağının** açılmasına yol açmıştır. Çeşitli bakterileri, aktinomisetleri ve fungusları içine alan binlerce mikroorganizma türü üzerinde yeni antibiyotik ilaçlar bulmak için yapılan daha sonraki çalışmalar, farklı etki spektrumlarına sahip diğer birçok antibiyotiğin bu kaynaklardan elde edilmesini sağlamıştır.

Kemoterapinin ana ilkesi: Kemoterapide ana ilke, konakçıda hiç veya çok az toksik etki yapan bir kimyasal madde ile hastalık etkeni organizma üzerinde yeteri kadar

toksik veya letal (öldürücü) etki oluşturmaktır. Kemoterapötik ilaçlar, vücutta kimyasal maddelerin selektif etkisi için tipik birer örnektirler. Bu selektif etki, patojen mikroorganizma hücresi ile insan veya genel olarak memeli hücresi arasında, yapı ve biyokimyasal mekanizmalar bakımından varolan farklar sayesinde mümkün olmaktadır. Selektifliğin derecesi çeşitli kemoterapötik ilaç gruplarında değişiklik gösterir; bazı ilaç gruplarında selektiflik görece düşük derecededir.

Penisilinler en çok selektiflik gösteren ilaçlardır. Güçlü bakterisid etki gösterdikleri halde memeli hücresi üzerindeki yalın toksik etkileri çok zayıftır. Buna karşılık, sitoplazma membranına veya nukleusta DNA ve mRNA sentezine ya da mRNA'nın ribozomlarda çevirisine etki yapmak suretiyle antibakteriyel etki gösteren bazı kemoterapötik ilaçların selektifliği düşüktür; genellikle bakteri yanında memeli hücresi üzerine de toksik etki yaparlar. Çeşitli bakteri hücrelerinin, konak hücresinden farkına neden oluşturan yapısal ve biyokimyasal özelliklerine, kemoterapötiklerin etki mekanizmalarından sözederken ayrıntılı olarak değinilecektir. Bu konuda bir örnek olarak **penisilinlerin etki mekanizması** gösterilebilir. Bakterilerde; memeli hücrelerinde de bulunan lipid yapısındaki hücre sitoplazma membranına ilave olarak, bir de onun dış tarafında **hücre duvarı** denilen daha sağlam rijid bir kapsül vardır. Bu duvar sayesinde bakteri, sitoplazmasının osmotik basıncı ortamınkine göre çok yüksek değere ulaştığı zaman bile, bütünlüğünü ve şeklini koruyabilir. Penisilinler; hücre duvarının esasını oluşturan uzun polimer molekül zincirlerinin yan dallarla birbirine kenetlenmelerini engellerler; böylece hücre duvarının oluşmasını önler ve sonuçta bakterinin ölümüne yol açarlar. Memeli hücresinde böyle bir yapı bulunmağından onun üzerine penisilinlerin belirgin bir toksik etkisi yoktur.

Antibakteriyel etki derecesi: Kemoterapötikler, **vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonlarda** mikroorganizmalar üzerinde yaptıkları etkinin derecesine göre iki gruba ayrılırlar: (i) **Bakteriyostatik** olanlar: Bunlar bakteri hücrelerinin gelişmesini ve üremesini önlerler, bakteriyi doğrudan doğruya öldüremezler (örneğin, sulfonamidler ve tetrasiklinler). Gelişme ve üremesi duran bakteriler vücudun hümoral ve hücresel savunma mekanizmaları tarafından kolaylıkla yok edilebilirler. Bakteriyostatik etkili bazı antibiyotikler, antibakteriyel spektrumları içinde bulunan bazı bakterilere bakterisid etki gösterebilmektedir. (ii) **Bakterisid olanlar**: Bunlar bakteri hücresini dolaysız olarak öldürürler (örneğin, penisilinler ve aminoglikozid antibiyotikler). Doğaldır ki infeksiyon hastalıklarının tedavisinde bakterisid özelliği olan kemoterapötikler tercih edilir. Bazı infeksiyon hallerinde hastanın genel durumundaki düşüklük ile birlikte immünolojik savunma mekanizmalarında zayıflama olabilir. Örneğin agranülositozlu veya nötropenili hastalarda böyle bir durum söz konusudur. Bu durumda, bakterilerin yok edilmesi için immün mekanizmaların yardımını gerektiren bakteriyostatik ilaçlar yetersiz kalabilirler; bunun dışında aralarında klinik kullanım bakımından genellikle fazla bir fark yoktur.

Bakterisid ve bakteriyostatik ilaç örneklerinden bazıları aşağıdaki toplu halde gösterilmiştir.

Bakterisid	Bakteriyostatik
Penisilinler	Tetrasiklinler
Sefalosporinler	Sulfonamidler
İmipenem ve benzerleri	Kloramfenikol
Aminoglikozidler	Eritromisin ve diğer
Vankomisin	içten makrolidler
Amfoterisin B (fungisid)	Metronidazol
Rifampisin	Mikonazol (fungistatik)
Fluorokinolonlar	

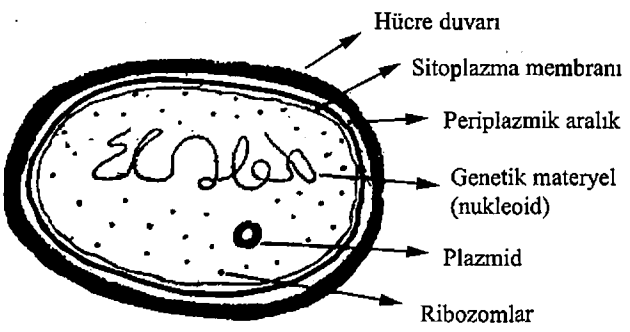
Antimikrobik ilaçların bakteriyostatik etki gücünün bir kantitatif göstergesi, sıvı kültür ortamında yapılan duyarlık testleri ile ölçülen **minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)** değeridir ve bakteri türüne özgüldür; bu değer ne kadar küçükse ilacın bakteriyostatik etki gücü o kadar fazladır. MİK değeri, antimikrobik ilacın bir bakteri veya mikroorganizma türünün çok sayıda duyarlı suşları üzerinde yapılan deneylerde **bu suşların %90'ını inhibe eden ilaç konsantrasyonu olan $MİK_{90}$ şeklinde standartlaştırılmıştır.** Bakterisid etki gücünün göstergesi ise **minimum bakterisid konsantrasyon (MBK)**'dir; bu değer sıvı kültür ortamında standart koşullarda bakterilerin **% 99.9'dan fazlasını öldüren minimum ilaç konsantrasyonu**dur. Bakterisid ilaçlar için de MİK değeri vardır; bu değer MBK'den daha küçüktür. Başka bir deyişli bakterisid ilaçlar bakterisid etkinlik için yeterli olmayan düşük konsantrasyonlarda, bakterileri öldürmeksizin onların üremesini inhibe ederler. Genel bir kural olarak ilaçların klinikte kullanılan dozları ile plazmada oluşan konsantrasyonları (özellikle serbest fraksiyonlarının konsantrasyonları), bakteriyostatik ilaçlar için MİK'in ve bakterisid ilaçlar için MBK'nin üstünde olmalıdır.

Antimikrobik spektrum: Belirli bir kemoterapötiğin terapötik doz düzeyinde plazmada oluşturduğuna eşit konsantrasyonlarına in vitro test ortamında duyarlı olan mikroorganizma türlerinin tümüne o ilacın antimikrobik spektrumu adı verilir: Bir kısım kemoterapötik ilaçlar sadece bir bakteri türüne veya birkaçına karşı etkilidirler; bunlara **dar spektrumlu kemoterapötikler** denilir. Örnekleri sadece mikobakterilere karşı etkili olan izoniazid, sadece maya mantarlarına etkili olan nistatin, sadece kısıtlı sayıda gram–negatif veya –pozitif kokuslar, gram–pozitif bazı basiller ve spiroketler üzerine etkili olan penisilin G ve benzeri doğal penisilinlerdir.

Diğer bazı kemoterapötikler ise fazla sayıda bakteri ve diğer mikroorganizma türlerine karşı etkilidirler. Bunlara **geniş spektrumlu kemoterapötikler** adı verilir (örneğin tetrasiklinler, kloramfenikol, ureidopenisilinler ve imipenem gibi). Bu gruptaki ilaçlar tıp pratiğinde bazı koşullarda elverişli ilaçlardır; çünkü infeksiyon etkeni mikroorganizmanın türünün saptanması ve çeşitli ilaçlara duyarlık derecesinin araştırılması olanağı bulunmayan durumlarda başarılı bir tedavi sağlayabilirler. Buna karşılık normalde barsakta veya cilt üzerinde bulunan saprofit bakterilerle gelişmesi frenlenmiş Candida cinsi mantarların, bazı stafilokokların ve diğer bazı bakterilerin aşırı gelişmesine yol açıp ciddi süperinfeksiyonlara neden olabilirler. Ayrıca birçok bakteri türünde gereksiz yere direnç gelişmesine yol açabilirler.

Bazı kemoterapötikler vücutta pek metabolize edilmeden böbreklerden itrah edilirler ve idrarda konsantre edilirler. İlacın idrardaki konsantrasyonu plazma ve interstisyel sıvıdakinin birkaç yüz katına çıkabilir. Bu durumda spektrumda genişleme olabilir. Şöyle ki mutad dozlarda belirli bir bakterinin yaptığı sistemik infeksiyonda etkisiz olan bir kemoterapötik, aynı bakterinin yaptığı idrar yollarını infeksiyonuna karşı etkili olabilir.

Belirli bir kemoterapötik ilacın spektrumuna giren bakteri türlerinin bazı suşları, bu ilaç tarafından etkilenmeyebilirler. Bunun tersi de daha seyrek de olsa doğru olabilir yani belirli bir kemoterapötiğin spektrumuna girmediği belirtilen bir mikroorganizma türünün bazı suşları o ilaca duyarlı bulunabilirler.



Şekil 16.1. Bakteri hücresinin kemoterapötik ilaç etkisi ile ilgili yapıları.

Antibakteriyel Kemoterapötiklerin Etki Mekanizmaları

Yukarıda belirtildiği gibi, bakteri infeksiyonlarında kullanılan antibiyotik ve diğer antibakteriyel ilaçların etki mekanizmaları aşağıda beş grup halinde belirtilmiştir.

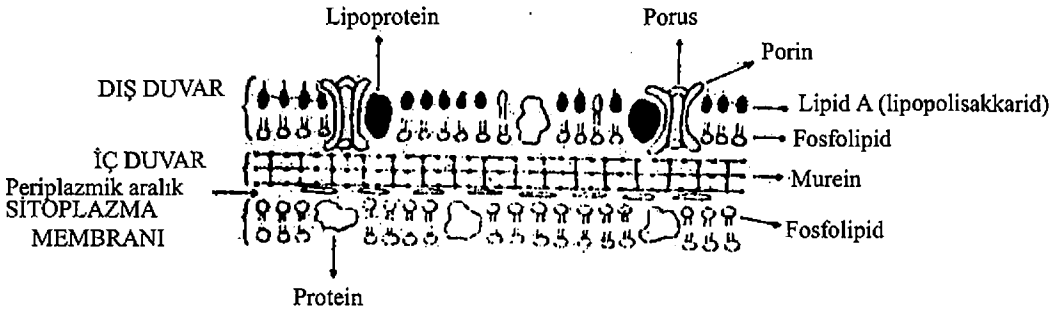
1. Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe etmek ve litik enzimleri aktive etmek suretiyle etki.

Bakteri hücresi bütün hücrelerde bulunan lipid yapısındaki sitoplazma membranına ilave olarak bu membranın dış yüzünü örten rijid bir **hücre duvarına** sahiptir. (Şekil 16.1). Gram–negatif bakterilerde hücre duvarı, gram–pozitif olanlardakinden daha incedir, fakat dış tarafında lipopolisakkarid–lipoprotein yapılı bir ikinci duvar (dış duvar) bulunur (Şekil 16.2.). Gram–pozitif bakterilerde hücre duvarını oluşturan **murein** maddesi 50–100 peptidoglikan molekül tabakasından oluştuğu halde, gram–negatif bakterilerde 1–2 molekül tabakasından oluşur. Bakteriler dış ortamdan aktif transport suretiyle, suda çözünmüş birçok maddeyi alarak sitoplazmalarında konsantre ederler ve bunun sonucu olarak hücre–içi osmotik basınçları yükselir. Hücre duvarının görevi bakteri sitoplazmasının içindeki yüksek osmotik basınca (yaklaşık 25 atmosfer'e kadar) direnmek suretiyle, hücrenin bütünlüğünü korumaktadır. Eğer bu duvar herhangi bir nedenle zayıflayacak olursa veya oluşmazsa hücre şişer ve parçalanır. Eğer duvarı oluşmamış bakteri hipertonik bir ortamda bulunuyorsa, bu takdirde parçalanma olmaz ve bakteri sferoplast, L şekli ya da protoplast denilen özel bir şekle dönüşür. Bazı antibiyotikler, bakteri hücre duvarının sentezi ile ilgili biyokimyasal reaksiyonları bozarlar. Sonuçta hücre duvarı oluşamıyacağı için bakteri hücresi ölür. Bu tip ilaçlar, gelişmesini tamamlamış bakteriler üzerine etkisizdirler; çünkü bunlarda bakteri hücre duvarının oluşumu zaten tamamlanmış durumdadır. Bu ilaçlar özellikle gelişmekte ve üremekte olan bakteriler üzerinde bakterisid etki gösterirler.

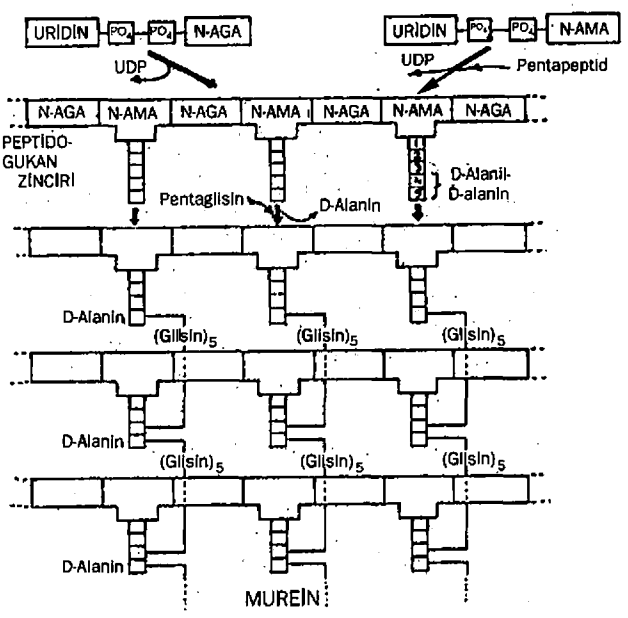
Hücre duvarının ana maddesi olan **murein**, yapıca insektlerdeki kitin maddesine benzeyen rijid bir polimer bileşiktir. Bu madde, bir mukopolisakkarid olan **lineer peptidoglikan zincirlerinin** yan dallarla birbirine bağlanması sonucu üç boyutlu bir polimer yapı meydana getirmeleri ile oluşur. Mureini oluşturan paralel peptidoglikan zincirlerinin yapıtaşı **glikan** adlı maddedir ve münavebe ile birbirine bağlanmış N – asetilglukozamin ve N – asetilmuramik asid (3–0–laktil –N– asetilglukozamin) adlı aminli iki monoksakkaridden yapılmıştır. Murein, gram–pozitif bakterilerde duvar kalınlığının yaklaşık %50'sini oluşturur ve bu duvarın mekanik sağlamlığını sağlayan esas öğedir. Hücre duvarında bulunan diğer öğeler mureine dış yüzünden bağlanmış olan teikoik asid ve onun bir değişme ürünü olan teikuronik asid adlı asidik polimerlerdir.

Murein sentezi en az 30 çeşit enzimin yardımıyla **dört basamakta** yapılır. (Şekil 16.3)

(i) Heksozların öncül (prekürsör) nukleotidlere dönüştürülmek suretiyle aktive edilmesi: Bu basamakta sitoplazmik enzimlerin yardımıyla heksozlardan UDP–N–asetilglukozamin ve ondan da UDP–N– asetilmuramik asid adlı ikinci bir prekürsör nukleotid oluşur. **(ii) Pentapeptid yan dallarının oluşumu ve N–asetil muramik aside eklenmesi:** Bu basamakta muramik asidin karboksil grubuna bağlı olarak beş amino asidden oluşan **pentapeptid yan dalı** (L–alanil–D–glutamil–L–lizil–D–alanil–D–alanin gibi) üretilir. Bu üretim sırasında yan dalın ucundaki D–alanil D–alanin rezidüsü ayrı bir dipeptid olarak meydana geldikten sonra, daha önce oluşmuş olan üç amino asidlik segmentin ucuna blok halinde oturtulur. Sonuçta **UDP–N–asetilmuramilpentapeptid** maddesi meydana gelir. **(iii) Peptidoglikan zincirinin oluşması (transglikozilasyon) ve pentaglisin köprüsünün bir uçtan bağlanması.** Yukarıda belirtilen iki prekürsor nükleotid, UDP gruplarını kaybederek birbiri ile bağlanırlar. Böylece uzun bir polimer (glikopeptid) olan **lineer peptidoglikan zincirleri** oluşur. Bu zincirde iki modifiye nukleotid molekülleri münavebe ile yer alırlar. Söz konusu olay bakteri sitoplazma membranı içinde onun fosfolipid molekülleri ile etkileşmek suretiyle olur ve sonunda peptidoglikan zinciri membranın periplazmik aralığa bakan yüzüne transfer edilir, sonra zincir fosfolipidlerden koparılır.



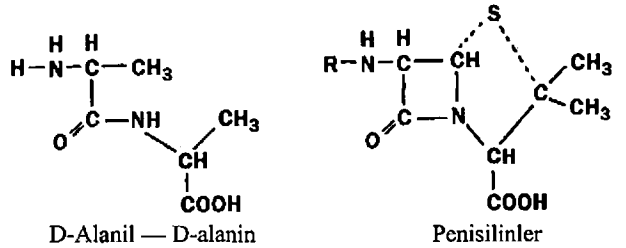
Şekil 16.2. Gram–negatif bakterilerin çeperini oluşturan dış duvar, duvar (iç duvar) ve sitoplazma membranı ile bunların kimyasal yapılarının şematik olarak gösterilmesi. Mureinden oluşan iç duvar, bu tür bakterilerde total hücre çeperi kalınlığının ancak % 5'ini oluşturur; fakat bakteri çeperinin mekanik sağlamlığı esas olarak iç duvardan ileri gelir. Dış duvar iki tabakalıdır; iç tabaka fosfolipidlerden ve dış tabaka lipid A adlı lipopolisakkaridlerden oluşur; bu duvar ayrıca lipoprotein ve protein de içerir. Dış duvarın bir yüzünden diğerine uzanan poruslar, porin adı verilen protein moleküllerinin içinde bulunurlar ve doğal maddeler ile antimikrobik ilaçların hücre çeperine ve sitoplazmasına sokulmasında rol oynarlar.



Şekil 16.3. Peptidoglikan zincirlerinin oluşumu ve murein sentezi. N–AGA: N–asetilglukozamin; N–AMA: N–Asetilmuramik asid.

Kopma, vankomisin adlı penisilin benzeri etkili bir antibiyotik tarafından inhibe edilir. Polimer oluşumuna eşlik eden bir olay, pentapeptid yan dalındaki üçüncü amino aside (L–lizil rezidüsüne) **pentaglisin köprüsünün** bir ucundan bağlanmasıdır; böylece köprünün bir ayağı yerine konulmuş olur. **(iv) Transpeptidasyon (çapraz bağlanma):** Boylu boyunca yanyana gelen pepdidoglikan zincirleri üzerindeki N–asetilmuramilpentapeptid rezidülerine bir ucundan bağlanmış olan pentaglisin köprüleri, diğer zincirdeki pentapeptid yan dallarının dördüncü amino asid rezidüsüne (D–alanin rezidüsü) serbest olan diğer uçlarıyla bağlanırlar. Böylece peptidoglikan zincirleri arasına giren pentaglisin köprülerinin ikinci ayakları da oluşmuş olur. Bu sırada yan dalın ucundaki beşinci amino asid (D–alanin) koparak ayrılır. Yan yana gelen uzun peptidoglikan zincirlerinin pek çok noktadan çapraz bağlanmasını sağlayan bu olay transpeptidazlar tarafından katalize edilir; sonuçta lineer polimer demetinden oluşan **üç boyutlu bir polimer** olan murein tabakası oluşur.

Penisilinler ve sefalosporinler, henüz bağlanmamış pentapeptid yandalının ucundaki asil–D alanil D–alanin grubunun yapısal analoğu (antimetaboliti) olduklarından, transpeptidaz enzimlerini geri-dönüşsüz (irreversibl) olarak inhibe ederler; enzim inhibisyonunda daha başka karmaşık mekanizmaların rol oynayabileceği de ileri sürülmüştür. Sonuçta peptidoglikanlardan murein oluşması bozulur. Murein sentezi bozulunca ortamda polimerize olamamış nukleotidler birikir. Adıgeçen enzimler hücre duvarının altında sitoplazma membranının dış yüzünde **periplazmik aralıkta** bulunurlar; penisilinleri yüksek afiniteli bir şekilde bağlarlar. Transpeptidazların çeşitli türleri vardır; penisilinle birleşmek suretiyle inhibe edilen transpeptidazlara ve diğer bazı enzimlere (bazı karboksipeptidazlar gibi) **penisilin bağlayan proteinler (PBP)** adı verilir. Bunların çeşitli tipleri vardır. **PBP 1a ve 1b** peptidoglikan zincirinin oluşmasını sağlayan transpeptidazlardır. **PBP 2 ve PBP 3,** bakteriyel hücre çeperinin sırasıyla belirli bir şekle girmesini ve ara bölmelerinin oluşmasını (septation) sağlarlar. PBP'lerin inhibisyonu bakterilerde karakteristik morfolojik bozukluklara (sferoplast, ovoid veya filament şekillerinin oluşumu gibi) ve sonuçta onların lizisine neden olur. *E. coli*'den elde edilen üç PBP tipi (PBP 4, 5 ve 6) daha vardır ve bunlar penisilinlerin etkisi bakımından önemli değildir. Penisilinler, **genellikle PBP 1 ve PBP 3'e** bağlanırlar.



Şekil 16.4. Penisilinler ile D–alanil–D–alanin arasındaki yapı benzerliği

Penisilinlere duyarlı bakterilerde, **otolizin**'ler veya **murein hidrolazlar** denilen litik enzimler bulunur. Penisilinler ve sefalosporinler doğal otolizin inhibitörlerini bloke etmek suretiyle **otolizinlerin etkinliğini artırırlar**; bu olay da anılan ilaçlar tarafından hücrenin lizis suretiyle öldürülmesinde rol oynar. Bazı *Staph. aureus* ve *Strep. pneumoniae* suşlarında otolizin bulunmadığı ve anılan iki tür antibiyotiğin bu suşların büyümesini durdurdukları, fakat lizise neden olmadıkları saptanmıştır; bu suşlara "penisilin'e toleran" suşlar adı verilir.

Sikloserin adlı antibiyotik, ortamda mevcut L–alanin'in, D–alanin haline dönüşümünü sağlayan **alanin rasemaz** enzimini ve ayrıca iki D–alanin molekülünden D–alanil –D–alanin oluşmasına sağlayan **dipeptidil sentetaz** enzimini inhibe etmek suretiyle pentapeptid yan dalının oluşmasını bozar. Sikloserin, alanin'in bakteride bir antimetabolitidir.

2. Sitoplazma membranının permeabilitesini artırmak suretiyle etki: Sitoplazma membranı, osmotik bir bariyer (engel) görevi yapar. Bakteri için gerekli maddeler ortamdan, pasif difüzyon veya taşıyıcı–aracılı transport ile bu membran içinden geçmek suretiyle alınırlar. Bakteri sitoplazma membranında çeşitli transportör moleküllerinin varlığı gösterilmiştir.

Deterjan özelliğine sahip (yüzeyde aktif) antibiyotikler ve bazı antiseptikler sitoplazma membranının permeabilitesini artırarak, sitoplazma içindeki, fonksiyonel önemi bulunan görece ufak moleküllü bileşiklerin (amino asidler, nukleotidler ve potasyum gibi) hücreden dışarı sızmalarına neden olurlar ve böylece **bakterisid etki** oluştururlar. Bunların etkisi, hücre duvarının sentezini bozan antibiyotiklerin aksine, bakterinin gelişme ve üreme döneminde olup olmaması ile ilişki göstermez; gelişmesini tamamlamış bakterileri de öldürürler. Bu gruptaki antibiyotiklere örnek polimiksinler, gramisidin, amfoterisin B, nistatin ve diğer bazı antifungal ilaçlar ve siklosporin A'dır. Heksaklorofen, diğer fenolik antiseptikler ve katyonik deterjan antiseptikler de aynı mekanizma ile bakterileri öldürürler.

3. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki: Bu tip ilaçların antibakteriyel spektrumları genellikle geniştir. Gerek gram–negatif ve gerekse gram–pozitif mikroorganizmaların gelişmesini inhibe ederler. Çoğu bakteriyostatiktir; bazıları ise bakterisid etki yapabilirler (aminoglikozidler gibi)

Bu şekilde etki yapan ilaçların bazıları bakterilerin ribozomları ile kombine olurlar ve ribozomlar içinde, bakterinin genetik materyalinde kodlanmış bir transkript olan **ulak RNA** (messenger RNA, mRNA) tarafından yönetilen

TABLO 16.1

Kemoterapötiklerin etki mekanizmalarına göre gruplandırılması ve bazı örnekler

1. Bakteri hücre duvarının sentezini bozanlar:	**3. Ribozomlarda protein sentezini bozanlar:**
Penisilinler	Kloramfenikol
Sefalosporinler	Eritromisin ve diğer makrolidler
Aztreonam	Tetrasiklinler
İmipenem	Kuinupristin-dalfopristin
Basitrasin	Linezolid
Vankomisin	Aminoglikozidler
Teikoplanin	**4. Bakteri genetik materyeli üzerine etki yapanlar:**
2. Sitoplazma membranının permeabilitesini bozanlar (deterjan etkisi yapanlar):	Rifampisin ve diğer rifamisinler
Polimiksinler, gramisidin	Nalidiksik asid
Nistatin	Fluorokinolonlar
Amfoterisin B	Metronidazol (kısmen)
Ketokonazol ve diğer antifungal imidazollar	**5. İntermediyer metabolizmayı bozanlar (bakteriyel antimetabolitler):**
Flukonazol ve diğer antifungal triazollar	Sulfonamidler, trimetoprim
	Sulfonlar
	İzoniazid, etambutol, PAS

protein sentezini (çeviri olayını) bozarlar. Bunlar genellikle memeli hücrelerindeki protein sentezini bozmazlar. Memeli hücrelerindeki ribozomlar, bakterilerde bulunanlardan, özellikle ribozomal RNA (rRNA) moleküllerinin sayısı ve bileşimi bakımından, böylece ilaçlara duyarlığı açısından fark gösterirler. Bakteri ribozomunun sedimantasyon katsayısı 70S'dir; bu nedenle **70S ribozomu** diye adlandırılır ve bir 50S alt-birimi ve bir 30S alt-biriminden oluşur. 50S alt-birimi iki rRNA molekülünden (20S rRNA ve 5S rRNA) ibarettir. 30S alt-birimi ise tek bir 16S rRNA molekülü ile 21 tane farklı protein molekülünden oluşur. mRNA'daki kodlanmış mesajın çevirilmesi sonucu özgül proteinin (peptid zincirinin) oluşturulmasından 30S alt-birimi sorumludur, 50S alt-birimi ise peptid bağı oluşmasını katalize eder.

Bakteri ribozomlarında protein sentezi: Ribozomlarda protein sentezi, DNA'daki genler tarafından kodlanan ve çok sayıda bitişik kodonlardan oluşan özgül mRNA molekülleri (özel bir deyimle kalıp, "template") üzerinde 30S–50S ribomal alt-birim kompleksinin (kısaca ribozomun) 5′'den 3′'yönüne doğru bir kodondan ondan sonrakine atlayarak kayması (okunması ve çevirilmesi) suretiyle yapılır. Her bir kodon bir amino asid türüne ait mesajı taşır. Kodonlar okundukça ribozomal kompleks üzerindeki polipeptid zincirine o kodonun kodladığı amino asid türü eklenir. Bu duruma göre, ribozomların yaptığı protein sentezi, okunan kodonun amino aside tercüme edilmesi, bu anlamda çevirilmesi olayıdır. Protein sentezi üç basamakta yapılır:

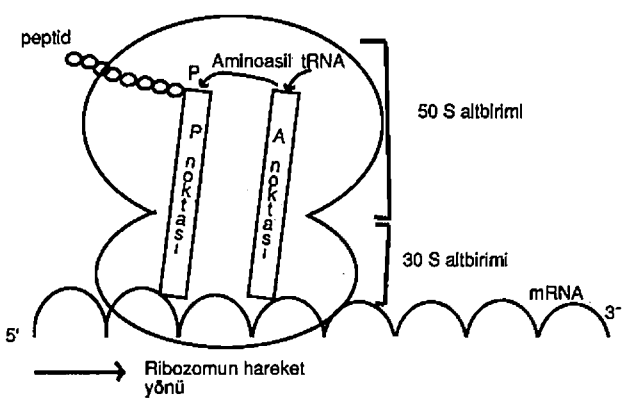
(i) Aminoasil transfer RNA oluşumu (tRNA aktivasyonu): Transfer RNA (tRNA)'lar görece ufak moleküllerdir; hücrede her bir amino asid türüne özgü ayrı bir tRNA çeşidi vardır. Bunların moleküllerinin bir ucunu, mRNA'nın kodonlarındaki üç nükleotidin tamamlayıcısı olan üç nükleotidden oluşan **antikodon** teşkil eder. Diğer ucuna sitoplazmada mevcut amino asidlerden o tRNA'ya özgü olanı karboksil grubundan bağlanır (ayrıca amino asidin amino grubu bir formil grubu ile kapatılır). Sonuçta, tRNA aktive edilmiş olur; başka bir deyişle **aminoasil–tRNA** haline geçer. tRNA'nın aminoasil ucu, peptid bağının oluştuğu 50 S ribozomu üzerine, antikodon ucu ise 30 S ribozomuna bağlı mRNA'daki kodon üzerine bağlanır.

(ii) Başlama (inisiasyon): Bu basamakta 70 S ribozomu, inisiyasyon faktörlerinin yardımıyla 30 S ve 50 S ribozomal alt–birimlerine ayrılır; mRNA, 30S alt–birimine kenetlenir ve özgül başlatıcı tRNA (formilmetionil tRNA), başlatıcı kodona tutunur. Daha sonra alt–birimler ortalarına mRNA zincirini almış olarak tekrar birleşirler. Böylece 70 S ribozomu tekrar çatılmış ("assembled") olur ve protein sentezine hazır durumu geçer.

(iii) Peptid bağı sentezi ve zincir uzaması (elongasyon): 70S ribozomu çeviride rol oynayan iki bağlanma yeri (P veya peptidil noktası ve A veya aminoasil, diğer adıyla akseptör noktası) içerir. Aminoasil–tRNA'nın ilk olarak bağlandığı yer A noktasıdır. Bağlanan kısım tRNA'nın aminoasil ucudur. Ribozomun, ATP hidrolizinin oluşturduğu enerjiyle mRNA zinciri üzerinde bir kodonluk atlamalar yaparak kaymasıyla tRNA'nın aminoasil ucu A noktasından P noktasına yer değiştirir (Şekil 16.5). Bitişik kodona kendine uyan diğer bir tRNA yapışır, bunun aminoasil ucu serbest kalan A noktasına bağlanır. Daha sonra P noktasındaki aminoasil grubu kendini taşıyan tRNA'dan ayrılır ve A noktasındaki diğer aminoasil grubuna, bir **peptidil transferaz** enziminin yardımıyla, peptid bağı ile bağlanır. Bunun sonucu A noktasındaki aminoasil–tRNA, dipeptidil–tRNA (daha sonraki basamaklarda polipeptidil-tRNA veya kısaca peptidil-tRNA) durumuna gelmiş olur. Aminoasil grubunu kaybeden P noktasındaki ilk tRNA görevini bitirdiği için yeniden aktive edilmek üzere ribozomdan uzaklaşır. Dipeptidil–tRNA, A noktasından, boşalan P noktasına kayar (translokasyon), bunu yeni bir aminoasil–tRNA'nın A noktasına bağlanması izler ve aminoasil transferi olayları (kısaca, **"translokasyon–peptid bağı oluşumu"** keneti) devam eder. P noktasına tutunmuş olan peptid zinciri giderek uzar (Şekil 16.5).

(iv) Protein sentezinin sonlanması ve proteinin ribozomdan ayrılması: mRNA'nın 3′ ucundaki sonlandırıcı veya "saçma kodon" A noktasına geldiği zaman, tamamlanmış olan peptid zinciri salıverici faktörlerin (release factors) yardımıyla ribozomdan koparak ayrılır. Peptid zincirinin öbür ucundaki formilmetionil rezidüsü koparılır. Görevi biten mRNA, ribozomdan ayrılır.

Kemoterapötiklerin etkilediği olaylar: Kemoterapötikler, yukarıda özetlenen ve protein sentezi yani mRNA'nın çevirisi (tercüme edilmesi) olayı ile ilgili çeşitli basamakları bozabilirler. Böylece bakteri hücresinin fonksiyonlarını yapabilmesi ve canlı kalabilmesi için gerekli belirli proteinlerin, bu arada belirli enzimlerin, sentezini engellerler.



Şekil 16.5. mRNA ile birleştikten sonra çatılmış 70S ribozomunun 50S ve 30S alt birimlerinin, iki önemli bağlanma noktasının ve temel ögelerin şematik gösterilişi

Çatılmış (aktive edilmiş) 70S ribozomunun alt-birimleri üzerine bağlanarak antibakteriyel etki yapan antibiyotikler aşağıda toplu olarak gösterilmiştir:

(i) 30S alt-birimine bağlananlar: aminoglikozidler, tetrasiklinler ve spektinomisin. (ii) 50S alt-birimine bağlananlar: Kloramfenikol, linkozamidler, makrolidler, streptogramin türevleri ve oksazolidinon türevleri

Bu ilaçların **ribozomlardaki etki türleri** şunlardır: (i) Amino asidlerin aktivasyonunu yani tRNA'ya bağlanmasını inhibe edebilirler. (ii) mRNA'nın ribozomlara bağlanmasını veya aminoasil–tRNA kompleksinin ribozom–mRNA kompleksine bağlanmasını inhibe edebilirler. (iii) Peptidil transferaz etkinliğini azaltarak amino asidlerin "transfer RNA" dan büyüyen peptid zincirine aktarılmasını (peptid bağları oluşumunu) inhibe edebilirler. (iv) mRNA üzerindeki kodonların, tRNA'lar tarafından yanlış "okunmasına" neden olabilirler.

Streptomisin ve diğer aminoglikozidler, bakterilerin 30S ribozomlarına geri-dönüşsüz bir şekilde bağlanırlar; böylece mRNA'nın, 30S ribozomuna bağlanmasını bozarlar ve onun üzerindeki kodonların tRNA'lar tarafından yanlış okunmasına neden olurlar. Sonuç olarak protein sentezi yavaşlar ve anormal polipeptidler meydana gelir. **Tetrasiklinler, eritromisin ve klindamisin** 30S ribozomlarına bağlanırlar; böylece A noktasına aminoasil tRNA'nın bağlanmasını kompetitif bir şekilde engellerler ve büyüyen peptid zincirine amino asid ilavesini olanaksız duruma getirirler. **Kloramfenikol,** 50S ribozomunda A noktasını etkileyerek peptidil transferaz etkinliğini azaltır; bu nedenle peptid bağı oluşumu ile ribozomun translokasyonu (mRNA üzerindeki kayması) olayı arasındaki kenetlenmeyi bozar. Sonuç olarak, peptid bağı oluşamaz. Ayrıca mRNA'nın bakteri ribozomlarına bağlanmasını inhibe edebilir. Makrolidler 50S ribozomuna bağlanarak peptid zincirinin hareketini (translokasyon olayını) bozarlar. Linkozamidler 50S ribozomuna bağlanarak A ve P noktalarını etkiler ve peptid bağı oluşumunu bozar.

Bu gruptaki antibiyotikler, memeli hücrelerinin mitokondrilerinde 55 S ribozomları tarafından yapılan protein sentezini de inhibe edebilirler; fakat sitoplazmik ribozomlardaki (80 S ribozomları) protein sentezine dokunmazlar. Mitokondriyel protein sentezini en fazla bozan, memeli hücresine kolay girebilen bir ilaç olan kloramfenikoldur. Aminoglikozidler memelinin iç kulak kıl hücrelerinde ve böbrek proksimal tübuluslarında birikerek mitokondriyel ribozomlarda protein sentezini bozarlar. Memeli hücrelerinde tetrasiklinleri aktif transportla hücre içine alan bir sistem bulunmadığı için bunlar, ancak yüksek plazma konsantrasyonlarında memelilerin protein sentezini bozabilirler.

4. Genetik materyel içinde DNA sentezinin veya DNA kontrolü altında yapılan mRNA sentezinin (transkripsiyonun) bozulması ile oluşan etki: Rifamisinler, kinolonlar, mitomisinler ve benzerleri aşağıda açıklandığı gibi bu mekanizma ile antibakteriyel etki yaparlar.

(i) Rifamisinler (rifampisin ve rifabutin gibi) DNA'nın oluşturduğu kalıba göre, genetik materyelde yapılan mRNA sentezini yani **transkripsiyonu** engellerler. Bu etkiyi, sözkonusu olayı katalize eden **DNA'ya bağımlı RNA polimeraz** enzimi ile stabil kompleks yaparak onu inhibe etmek suretiyle yaparlar. Memeli (ökaryot) RNA polimerazı yapı ve ilaçlara duyarlık bakımından bakteri (prokaryot) enziminden oldukça farklıdır. (ii) **Kinolonlar** (nalidiksik asid, oksolinik asid ve fluorokinolonlar) bakterinin türüne göre **DNA jiraz (topoizomeraz II)** veya **topoizomeraz IV** enzimlerini inhibe ederler. DNA'nın süpersarmal (supercoil) durumunda kalması için gerekli olan bu enzimlerin inhibisyonu, DNA fonksiyonlarını bozar ve bakterinin ölümüne neden olur (bkz. 24. konu). Memeli (ökaryot) topoizomerazları farklı bir yapıda oldukları için etkilenmezler. iii) **Mitomisinler ve benzerleri,** dialkilleme suretiyle DNA çift-ipliğindeki iki DNA molekülünün çapraz bağlanmasına neden olurlar (intercalation) ve birbirinden ayrılmasını olanaksız hale getirirler. Böylece DNA replikasyonu engellenmiş olurlar.

5. İntermediyer metabolizmayı bozmak suretiyle etki: Bu şekilde antibakteriyel etki yapan ilaçlara örnek sulfonamidler, sulfonlar, trimetoprim, izoniazid ve p–aminosalisilik asiddir. Bunlar bakterinin metabolizması için gerekli bazı maddelerin ("metabolitler"in) sentezini önlerler. Bakteriler için **antimetabolit** niteliğinde olan maddelerdir. Etki mekanizmalarının ayrıntılarından ileride sözedilecektir (bkz. 24. ve 28. Konu).

Direnç

Direnç (rezistans) bakteri ve diğer mikroorganizmaların bir özelliği olup genel anlamıyla onların kemoterapötik ilaç tarafından etkilenmemesi demektir. Klinikte kullanılan anlamıyla, patojen mikroorganizma veya suşunun, kemoterapötik ilacın kullanıldığı doz aralığında serumda meydana getirdiği konsantrasyon düzeyinde, ilaç tarafından etkilenmemesi demektir. Bazı bakteri türleri, belirli bir kemoterapötik ilaca doğal olarak dirençlidir yani o ilaç tarafından etkilenmezler **(doğal direnç)**; örneğin Proteus türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* penisilin G, tetrasiklinler, kloramfenikol, streptomisin ve sulfonamidler dahil, 1960'lardan önce tedaviye girmiş olan kemoterapötiklere doğal direnç gösterirler. *M. tuberculosis* de yukarıda sayılan ilaçlara (streptomisin hariç) doğal olarak dirençlidir. Bazı bakteriler belirli kemoterapötiklere bölünme ve gelişme dönemlerinde duyarlı oldukları halde, bu dönemi izleyen "durgunluk" döneminde dirençlidirler. Kural olarak, antimikrobik ilaçların spektrumları dışında kalan patojen mikroorganizmalar onlara doğal olarak dirençlidir mikroorganizmalardır. Bu nedenle doğal direnç öngörülebilir niteliktedir ve klinik bakımdan sorun yaratmaz.

Direncin ikinci şekli **kazanılmış direnç**'tir. Burada bakteri popülasyonunun kemoterapötik ilaç ile ilk temasa gelişinde (başlangıçta), ilaç bakteriler üzerinde etkilidir; ancak, temas süresi boyunca veya yinelenen temaslar sırasında bakteri popülasyonunda ilacın antibakteriyel etkisine karşı adaptif olarak direnç gelişir. Hemen her antimikrobik ilaca karşı er veya geç direnç gelişebilir.

Direnç gelişmesinin göstergesi, ilacın o mikroorganizmadaki MİK ve MBK değerlerinin giderek yükselmesidir. Bu değerler bazen yüzlerce, hatta binlerce kez yükselir. Direnç, bakterinin kemoterapötiklere in vitro koşullar altında maruz kalması sonucu gelişebileceği gibi *in vivo* olarak yani vücut içinde de gelişebilir. İnfeksiyon hastalığının tedavisi sırasında, kullanılan antibakteriyel ilaca karşı direnç gelişmesi tüberküloz tedavisi gibi uzun süren tedavi sırasında olabileceği gibi, belirli bazı bakterilerin (*Pseudomonas aeruginosa*, Serratia türleri ve *Enterobacter cloacae* gibi) yaptığı infeksiyonlarda kısa süreli tedavi sırasında da meydana gelebilir. Bir kemoterapötik çeşidine karşı duyarlığını kaybeden bakteri türü, buna yakın kimyasal yapıda olan veya farklı yapıda, fakat benzer etki mekanizmasına sahip bulunan diğer bir kemoterapötiğe de direnç kazanabilir. Bu olaya **çapraz–direnç** denir. Örneğin, oksitetrasiklin'e direnç kazanan bir bakteri bu maddeye benzer kimyasal yapıya sahip tetrasiklin, klortetrasiklin

ve doksisiklin'e karşı da direnç kazanmış olur; ayrıca tetrasiklinlere direnç kazanmış gram–negatif bakteriler, benzer bir antibakteriyel etki mekanizmasına sahip olan kloramfenikol'a da genellikle direnç gösterirler. Bakterilerin birden fazla ilaca direnç kazanmasının diğer bir şekli **çoklu (multipl) direnç**'tir; bu, bakterilerin, yapısı ve antibakteriyel etki mekanizması farklı birçok ilaca karşı kazandığı direnç durumudur. Çoklu direnç, genellikle bakterinin kromozomlarında ve özelikle plazmidlerinde birden fazla türde direnç geninin bulunmasına bağlıdır; örneğin rezistan Enterobacteriaceae türlerinde 10 veya daha fazla antibakteriyel ilaç çeşidine karşı direnç oluşmasına yol açan genleri taşıyan plazmidlerin varlığı gösterilmiştir. Çoklu direnç bazen bir tek genin birçok ilaç türünün antibakteriyel etkinliğine katkıda bulunan ortak bir mekanizmayı kontrol etmesine dayanır; örneğin bakterinin dış duvarındaki porin proteininin (Omp'nin) sentezini düzenleyen gendeki mutasyon, porin molekülü içindeki kanaldan bakteri içine giren birçok antibakteriyel ilaç türünün içeri girmesini engeller ve onlara karşı direnç oluşmasına yol açar.

Direnç gelişmesi ile ilgili **fenotipik mekanizmaları** (penisilin ve benzeri antibiyotikleri yıkan bakteriyel beta–laktamaz enzimlerinin üretimi gibi) kodlayan genlerden bazıları belirlenmiş ve adlandırılmıştır. Bazı bakterilerde direnç ile ilgili gen her zaman fonksiyonel değildir; başka bir deyişle her zaman ekspresyona uğramaz. Bazı çevresel koşullar bu geni aktive ederek yani indükliyerek fenotipik direnç oluşmasına neden olurlar. Bunun tipik bir örneği bazı bakteri türlerindeki beta–laktamaz genlerinin ortamda beta–laktam antibiyotiklar varken indüklenerek bakterinin beta–laktamaz salgılanmasına yol açmalarıdır. Bu tür beta–laktamazlara **indüklenebilir beta–laktamazlar** adı verilir. Diğer bazı bakteri türlerinde ise beta–laktamazlar devamlı üretilir yani bu enzimler indüklenebilir değil, **yapısal (konstitütif)** niteliktedir.

Kazanılmış direnç, (i) bakterinin kromozomlarında oluşan mutasyon sonucu veya (ii) bakterinin ortamdan ya da diğer bakterilerden, transdüksiyon, transformasyon ve konjügasyon olaylarından biri vasıtasiyle, direnç yapan gen paketini alması (yani R plazmidleri veya transpozonlar aracılığı ile olan direnç) sonucu meydana gelir.

Kromozomal mutasyonla olan direnç: Bu şekil dirence yol açan mutasyon olayı bakterinin kemoterapötik ilaç ile temasına bağlı değildir (ilacın nadiren mutajen özelliği olması hali hariç) ve arada bir neden–sonuç ilişkisi bulunmaz. Kemoterapötikler mutasyon yapmayan bileşiklerdir. Mutasyon bakteride genellikle **spontan** olarak oluşmaktadır. Yaklaşık otuzbin yıllık buzullardan elde edilen örneklerde beta laktam antibiyotikler, tektrasiklin ve glikopeptid antibiyotiklere dirençle ilgili genlerin bulunması; direnç oluşumunun antibiyotiklerin tedaviye girmesinden çok önce ortaya çıkan bir olay olduğunu göstermektedir. İlaçla temasta olan ve olmayan iki bakteri popülasyonunda mutasyon sıklığının genellikle aynı olduğunu gösteren gözlemler vardır. Spontan mutasyonun bakteride bir kuşak boyunca hücre başına sıklığı (olasılığı) 10^{-5} – 10^{-10} oranındadır. İlacın etkisi altında gelişme ve üremelerine devam eden dirençli mutant bakteriler, popülasyondan ilaç etkisi altında kaybolan duyarlı bakteri suşlarının veya suş içindeki duyarlı bireylerin yerini alırlar; bu durum yanlış olarak direncin ilaçla temastan sonra oluştuğu sanısını verir.

Kromozomal mutasyonla olan kazanılmış direnç, bir aşamada veya çok aşamada oluşabilir :

(i) Bir aşamalı mutasyon (one–step mutation) : Antibakteriyel ilaçla bir veya birkaç temastan sonra birden ve ileri derecede bir direnç oluşur. Buna **streptomisin–tipi direnç** adı da verilir. Rifampisin'e karşı *E. coli* ve *Staph. aureus*'ta bu tipte bir direnç oluşur. Streptomisin, bakterilerde kolayca direnç oluşması ile tanınan bir antibiyotiktir. Bu ilaçla tedaviye başlandıktan 3–4 gün gibi kısa bir süre sonra, *Haemophilus influenzae* ve üriner kanalda iltihaba neden olan bazı bakterilerin, streptomisine karşı ileri derecede rezistan hale geldiği saptanmıştır. Enterobacter türleri, Serratia türleri, indol–pozitif Proteus türleri, *Pseudomonas aeruginosa* ve az sayıdaki diğer bazı bakterilerde sefalosporinlere karşı tek–basamaklı mutasyonla direnç gelişebilir. Mutasyon adı geçen bakterilerin, sefalosporinleri yıkan beta–laktamaz salgılamasında artmaya yol açar.

(ii) Çok aşamalı mutasyon (multiple–step mutation) : Direnç yavaş olarak, derecesi gittikçe artan bir biçimde oluşur. Buna **penisilin–tipi direnç** adı da verilir. Kabul edildiğine göre bu tipteki direncin gelişmesi için DNA molekülünde farklı yerlerdeki genlerde birbirini izleyen (ardışık) bir dizi mutasyon olayının meydana gelmesi gerekmektedir. Penisilinlere ve tetrasiklinlere karşı bu tip direnç oluşabilir.

Kromozomal mutasyonla olan direnç, plazmidler veya transpozonlar aracılığı ile olana göre **daha seyrek**tir. Çünkü: (i) Direncin yayılması hücre bölünmesi ile kısıtlanmıştır yani dirençli bir bakteriden onun bölünmesi sonucu oluşan yeni bakteriye geçer ve aynı türden veya farklı türden bakteri bireyleri arasında "atlama" ile saçılma mümkün değildir. (ii) Mutasyon ekseriya hücrenin metabolizmasında da değişikliğe neden olur ve onun çoğalma yeteneğini azaltır.

Sadece kromozomal mutasyonla meydana gelen direncin terapötik sorun oluşturan başlıca örnekleri şunlardır: Rifampisin, izoniazid veya nalidiksik aside direnç ve *Staph. aureus*'ta metisilin'e direnç.

R plazmidleri ve transpozonlar aracılığı ile olan direnç: Aktarılabilen direncin oluşmasında dirençli bireyden dirençli olmayana geçen ve yeni bireyin direnç kazanmasından sıklıkla sorumlu olan bir faktör, plazmidler (veya epizomlar) üzerinde yerleşmiş olan bir gen veya birçok gendir. Plazmidler bakterinin kromozomları dışında kalan (ekstrakromozomal) ufak DNA parçalarıdır; kromozomlardan bağımsız olarak replikasyona uğrarlar. Söz konusu genleri taşıyan plazmidlere **direnç plazmidleri (R plazmidleri)** adı verilir. Direncin taşınmasında rol oynayan diğer bir özel DNA parçası çeşidi **transpozon**'dur; bunlar, hem kromozomal DNA üzerine ve hem de plazmidler üzerine sokulabilen (rekombine olan) daha ufak ve hareketli DNA parçacıklarıdır.

R plazmidleri, santrifügasyon yöntemi ile saptanan dansitelerine ve boyutlarına (molekül ağırlıklarına) göre, çok sayıda (30 kadar) tipe ayrılırlar. Bu oluşumlarda, DNA zinciri kovalent olarak kapanmış bir **halka şeklinde**dir; plazmidlerin molekül ağırlığı 1–200 milyon dalton arasında değişir. Buna göre kromozomlarınkinin yaklaşık % 0.03–2'sine eşit bir kitleleri vardır. Geçimlilik (kompatibilite) durumu uygunsa, bir hücrede birden fazla tipte plazmid bulunabilir.

Daha önce belirtildiği gibi kromozom aracılığı ile olan dirence göre plazmid aracılığı ile olan direnç, **çok daha sık** görülür, bakteriler ya da diğer mikroorganizmalar arasında aktarılabilir (transfer edilebilir) ve çok çabuk yayılabilir. Ancak belirli bir bakteri her plazmid türünü, içine almaz.

Plazmidlerin başka bir bakteriden veya ortamdan bakteri hücresine transferinde rol oynayan, **3 mekanizma** var-

dır: (i) Bunlardan birini oluşturan **transdüksiyon** olayında, bakteriyofajlar yani bakteri virusları, direnç plazmidinin taşıyıcılığını (vektörlüğünü) yapar. Bakteri içine giren bakteriyofaj onun R plazmidini, kendisinin viral protein kılıfı içine alır ve bölünerek plazmidin kopyasını içeren çok sayıda yavru bakteriyofaj oluşturur. Sonuçta bakteri hücresi patlar ve ortama R plazmidi içeren yüzlerce yeni bakteriyofaj saçılır. Bunlar da aynı veya farklı türden diğer bakterileri infekte ederler ve onları dirençli duruma getirirler. (ii) İkinci mekanizmayı oluşturan **konjügasyon** olayında dirençli bakteri, duyarlı bakteriye yanaşır ve arada bir sitoplazma köprüsü oluşur; dirençli bakterideki R plazmidlerinden biri duyarlı hücreye geçer ve onu da dirençli yapar. (iii) Üçüncü mekanizma olan **transformasyon** olayında diğer bakterilerin lizisi sonucu ortama dökülmüş R plazmidleri veya DNA kırıntıları duyarlı bakteri tarafından sitoplazması içine doğrudan doğruya alınırlar; plazmidler veya kırıntılar bakteri kromozomuna eklenirler ve orada transkripsiyona uğratılırlar. Sonuçta duyarlı bakteri dirençli duruma geçer.

R plazmidleri bakteride sadece bir kemoterapötik ilaca veya onun yapıca benzerine karşı değil, fakat yapıca farklı diğer bir veya birkaç ilaca karşı da direnç oluşturabilirler. Böylece **çoklu-direnç** oluşmuş olur. Çoklu– direnç transpozonlar aracılığı ile olan direnç olayında da görülür. Diğer bir önemli nokta, R plazmidlerinin ve transpozonların sadece bir bakterinden aynı türden diğer bir bakteriye değil, fakat başka türden bir bakteriye de geçebilmeleridir. Örneğin penisilinaz salgılaması nedeniyle penisiline direnç gösteren gonokoklarda bu durumdan sorumlu olan R plazmidlerinin, gonokoklardan *Haemophilus influenzae* türü bakterilere de geçebildikleri gösterilmiştir. Sonuçta *H. influenzae* bireyleri de penisilinaz salgılar duruma geçerler. Aynı şekilde Shigella türü bakterilerde tetrasiklinlere, kloramfenikola, streptomisine ve ampisiline karşı dirençten sorumlu olan plasmid, *E. coli* türlerine geçebilir. R plazmidleri sadece patojen bakterilere değil, komensal veya oportunistik bakterilere de geçebilirler ve bu hücreler R plazmidi rezervuarı görevi yapabilirler.

Bakterilerin direnç oluşturma mekanizmaları: Direncin ortaya çıkmasında **aşağıda sayılan fenotipik mekanizmalar** rol oynarlar:

(i) Dirençli bakteri **kemoterapötik ilacı parçalayan bir enzim** salgılar. Örneğin penisilinlere ve sefalosporinlere karşı direnç oluşması, çoğu zaman bakterinin hücre membramında beta–laktamaz sentezinin artmasına bağlıdır. Gram–pozitif bakterilerden beta–laktamazlar hücre dışına salgılanırlar ve ilacı hücre dışında yıkarlar. Gram–negatif bakterilerde ise bu enzimler, sitoplazmik membranla hücrenin iç duvarı arasındaki **periplazmik aralığa** salgılanırlar ve ilacı bu aralıkta yıkarlar. Diğer bir örnek kloramfenikola karşı gelişen dirençtir; bu olayda dirençli bakteri, O–asetilasyon yapan enzim (kloramfenikol aseltiltransferaz) salgılayarak kloramfenikolu kalıcı şekilde inaktive eder.

(ii) İlacın bakteri hücresi içinde enzimatik modifikasyonu sonucu etkinliğinin azaltılması: Bu tür direnç oluşmasının örneği aminoglikozid antibiyotiklerde görülür. Bu ilaçlara dirençli bakteriler, ilaç molekülünü belirli noktalarından asetilasyona, nukleotidilasyona ve fosforilasyona uğratan birçok enzim sentez ederler; bu enzimler tarafından değiştirilmiş moleküller, bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe edemezler ve ayrıca değişmemiş (etkin) ilaç moleküllerinin inhibisyon yapmasını engellerler (dual etki).

(iii) Dirençli bakteride ilaç moleküllerinin hücre içindeki hedefine yani etki yerine bağlanmasının azalması ve enzim sübstitüsyonu: Aminoglikozid antibiyotiklere direnç oluşmasında bu mekanizma da rol oynar. Bunun diğer bir örneği, eritromisin, linkomisin ve streptogramine karşı çapraz direnç oluşmasıdır; bu durumda, 30S ribozomal alt–birimi üzerinde yerleşmiş 23S ribozomal proteininin metilasyona uğramış olması, sayılan ilaçların ribozoma bağlanmasını ve dolayısıyla etkinliğini azaltır. Diğer bir örnek penisilinlere direnç oluşmasının özel bir tipidir; bu tipte, dirençli bireylerin hücre membranında, penisilinlerle inhibe edilen penisilin bağlayan proteinlerin (PBP'lerin) türleri değişmiş ve ilaca afiniteleri azalmıştır. Örneğin stafilokoklarda metisiline dirence mutant bir PBP türü olan PBP 2a oluşması rol oynar. Aynı şekilde fluorokinolonlara, rifampisine, sulfonamidlere ve trimetoprime direnç gelişmesinde bu ilaçların hedef molekülü olan sırasıyla bakteriyel DNA jiraz, RNA polimeraz, dihidropteorat sentaz ve dihidrofolat reduktaz enzimlerinin, ilaca afinitesi düşük mutantlarının oluşması (enzim sübstitüsyonu) rol oynar.

(v) Bakteri hücre çeperinin **ilaca permeabilitesinin ve ilacı içine almasının (uptake yapmasının) azaltılması** : Penisilinlere ve kloramfenikola direnç oluşmasının bazı şekilleri bu mekanizma ile olur. Gram–pozitif bakterilerde, dış duvar bulunmaması nedeniyle hücre çeperi gram–negatif olanlardakinden daha yalın olduğu için permeabilite bozulması zordur. Bu nedenle bu tür direnç gram–negatif bakterilerde daha sık görülür; onlarda önemli bir permeabilite bariyeri dış duvardaki (bkz. Şekil 16.2) poruslar yani içinden maddeler geçen kanallardır. Dirençli bireylerde, içinde porus taşıyan porin adlı proteinlerin sentezinin bozulması ve membranda sayısının azalması permeabilite azalmasının mekanizmalarından biri olabilir (*Ps. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*'de tetrasiklin, sefotaksim, kloramfenikol, siprofloksasin'e karşı çoklu direnç oluşmasında olduğu gibi).

Dirençli bakteri türünde antibakteriyel ilacın ortamdan alımı (uptake'i) azalabilir. Bu olay; bakteride enerji metabolizmasının bozulması sonucu, ilacı içeri pompalayan aktif transport mekanizmasının (transportörlerin) blokajına bağlı olabilir. Aminoglikozidler ve tetrasiklinler gibi, primer etki yeri ribozomlar olan ilaçların sitoplazmaya girebilmeleri için sitoplazmik membram aktif transportla aşmaları gerekir.

(vi) Bazı durumlarda ilacın bakteri içindeki konsantrasyonunun azalması veya içerde birikmemesi, ilacı bakteri çeperinden içeri sokmayan ve girmiş olan ilacı bakteri hücresi içinden **dışarı pompalayan bir aktif eflüks proteininin** (P–glikoprotein gibi) oluşmasına bağlıdır. Bu proteinin sentezi çoklu ilaç direnci genleri *(MDR1)* tarafından düzenlenir. Bu olay penisilin ve diğer beta–laktamlara, tetrasiklinlere, fluorokinolonlara ve eritromisine dirençte gösterilmiştir.

Kromozomal mutasyon sonucu oluşan dirençte esas olarak 1, 3 ve 4 numaralı mekanizmalar rol oynar.

Tolerans: Bakterilerde tolerans gelişmesi, bakterisid etkili ilaçlara karşı oluşan özel bir durumdur. *İn vitro* duyarlık testlerinde antimikrobik ilaçların MBK/MİK oranının artmasını ifade eder. Örneğin penisiline tolerans kazanmış stafilokok ve streptokokların çoğalması, penisilinlerin düşük konsantrasyonları ile inhibe edilir ve MİK artmamıştır; bu nedenle direnç oluştuğu söylenemez. Ancak MBK artmıştır, adıgeçen bakterileri öldürmek için çok daha yüksek konsantrasyonda penisilin gerekir ve MBK/MİK oranı genellikle 32'nin üstüne çıkmıştır (bu değer normal olarak 2–4'tür). Penisilinlere karşı tolerans

oluşmasının, bakteri duvarında otolizinlerin etkinliğinin azalmasına bağlı olduğu ve bunun da bakteriden otolizin inhibitörü olan lipoteikoik asid salgılanmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Tolerans, laboratuvar testleri ile saptanabilen bir durumdur; kokuslara bağlı endokardit olguları dışında klinik önemi belli değildir.

Klinik uygulama yönünden ilaca karşı direnç

Direnç ile ilgili olarak belirtilmesi gereken pratik bir nokta, kemoterapide, kazanılmış direnç durumunun izafiliğidir. Şöyle ki dirençli bakteri, ilacın mutad dozları ile plazma ve diğer vücut sıvılarında kolayca elde edilen konsantrasyonlarda, ilaç tarafından etkilenmez; fakat *in vitro* ortamda erişilmesi mümkün olan daha yüksek konsantrasyonlarda ilaç tarafından etkilenir; hatta yok edilebilir. *İn vitro* testlerde, yukarıdaki anlama göre etkisiz bulunan bir kemoterapötik ilaç, aynı bakteriye bağlı idrar yolları infeksiyonunda bazen etkili olabilir; bunun nedeni, bazı kemoterapötik ilaçların konsantrasyonlarının, idrarda plazmadakine göre çok daha yüksek olabilmesidir.

Direnç ile ilgili diğer bir izafi nokta, belirli bir bakterinin dirençli suşlarının sıklığının **ülkeden ülkeye veya aynı ülkenin bölgeleri arasında** ya da aynı bölgede **hastaneler ile hastane–dışı yerler** arasında değişiklik göstermesidir. Kemoterapötiklerin yoğun bir şekilde kullanıldığı hastaneler ve bu ilaçların gelişigüzel kullanıldığı gelişmekte olan ülkeler dirençli suşların "cenneti"dir. Belirli bir bakteri türünün dirençli suşlarının sıklığı hastanelerde, hastane dışından elde edilen izolatlardakine göre genellikle daha fazladır. aynı kentte hastaneler arasında da sıklık farkı bulunabilir. Çeşitli ülkelerde yapılan incelemeler bir ülkede veya bölgede kullanılan toplam kemoterapötik miktarı ile direnç sıklığı arasında korrelasyon olduğunu göstermiştir. Buna tipik bir örnek İndonezya ve A.B.D.'de kloramfenikola dirençli *Salmonella typhi* sıklığıdır; birinci ülkede kloramfenikol diyare tedavisinde yaygın kullanılır ve direnç oranı %35–50 bulunmuştur; ikincide kullanım ileri derecede kısıtlanmıştır ve direnç nadir bir durumdur. Günümüzde ulaşım araçlarının hızlı oluşu ve yolcu trafiğinin fazlalığı ve yaygınlığı dirençli bakteri suşunun dünya üzerinde yayılmasını kolaylaştırır. Bunun tipik bir örneği penisilinaz salgılayan (penisiline dirençli) *N. gonorrhoeae*'dir. Bu bakterinin dirençli suşları ilk olarak 1976'da Güneydoğu Asya'da (Tayland, Vietnam ve çevresinde) görülmüş ve kısa zamanda Singapur üstünden A.B.D ve İngiltere'ye geçmiş ve 1982'de 40'tan fazla ülkeye yayıldığı saptanmıştır. 1980'lerde *Streptococcus pneumoniae*'de pandemik bir düzeyde direnç gelişmiş ve buna bağlı pnömoni ve menenjitin tedavisinde başarısızlık oranı artmıştır. Aynı yıllarda tüberküloz New York'ta epidemi boyutunu almış ve bunun direnç gelişmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Kemoterapötiklerin birkaçının bir arada kullanılması bakterilerde resiztans oluşum hızını azaltır. Bundan dolayı tüberküloz ve AİDS gibi tedavisi aylarca süren ve bu nedenle direnç olasılığının arttığı durumlarda genellikle **2, 3 ve hatta 4 antimikrobik ilaç birlikte** kullanılır.

Resistans gelişmesinin sakıncaları: Kemoterapötik ilaçlara karşı bakterilerde direnç oluşmasının **hekimlik pratiği yönünden başlıca sakıncaları** şunlardır: (i) Alışıldık ilaçlarla yapılan tedavinin başarısız kalmasına neden olur, bu durum hastaneye yatırma zorunluluğunu ve orada kalış süresini artırır. Ayrıca, mortaliteyi de artırabilir. (ii) Alışıldık dozlar etkin olmadığı için dozun artırılmasına ve tedavi süresinin uzamasına yol açar; sonuçta hastada yan tesir olasılığı artar ve tedavinin parasal maliyeti yükselir. (iii) Henüz direnç oluşmamış, pahalı ve bazen de daha toksik olan yeni ilaçların kullanılmasını veya birçok ilacın kombine olarak kullanılmasını gerektirir; bu da tedavinin maliyetini artırır. A.B.D'de antimikrobik ilaç direncinin görünmeyen parasal zararı 1990'larda yılda 100.000.000 dolar olarak kestirilmiştir.

Direnç gelişmesinin önlenmesi: Bakterilerin direnç kazanması **olasılığını azaltmak için** kemoterapötik ilaçları kullanırken **aşağıdaki noktalara dikkat etmek** gerekir: (i) Eğer infeksiyon etkeni ilaca duyarlı ise veya duyarlı olacağına inanılılıyorsa ilaç kullanılmalıdır. Soğuk algınlığı gibi özellikle kışın sık görülen, viruslardan ileri gelen ve kemoterapötiklerin etkinlik göstermediği durumlarda kemoterapötik ilaçların kullanılması sık görülen bir ilaç kötüye kullanım şeklidir ve çevredeki ve vücuttaki patojen olma potansiyeli olan bakterilerde direnç gelişmesine yol açar. (ii) İlaç yeterli dozda ve mümkün olduğu kadar **kısa bir süre** uygulanmalıdır. Etkisiz dozda ve/veya gerektiğinden daha uzun bir süre ilaç verilmesi, bakterinin direnç kazanmasını kolaylaştırır. (iii) Birinci koşulun yerine getirilmesi amacıyla, olanak bulunan yerlerde ilaç uygulamadan önce hastalardan izole edilen bakteri ile duyarlık testleri yapılarak bu testlerin sonucuna göre, kullanılacak ilaç saptanır. Türkiye'nin çoğu yerinde olduğu gibi, duyarlık testi olanağı yoksa, belirli bir infeksiyonu yapma olasılığı en yüksek olan bakteri türleri iyi bilinmelidir. (iv) Aynı amaçla, bölgedeki çeşitli bakterilerde **direnç prevalansı** iyi bilinmelidir; bu amaca yönelik araştırmalara önem verilmelidir. Bakterilerin direnç prevalansı devamlı izlenmeli ve sonuçlar hekimlere devamlı iletilmelidir. (v) Kemoterapötik ilaçların yoğun olarak kullanıldığı ve direnç oluşmasına katkısı fazla bulunan yerler olan hastanelerde kemoterapötik ilaçların kullanılışı belirli esaslara bağlanmalı (özel deyimiyle **antibiyotik politikası oluşturulmalı**) ve bu konuda bir yönerge yapılarak titiz bir şekilde uygulanmalıdır. (vi) Mümkün olduğu kadar dar spektrumlu kemoterapötikler kullanılmalıdır. vii) Salmonella ve Shigella türleri gibi bazı bakteriler insana kısmen hayvanlardan geçtiğinden kemoterapötiklerin hayvanlarda kullanılması da kısıtlanmalıdır. Bazı ilaçlar **hayvanlarda** (kümes hayvanları dahil) çoğu zaman infeksiyon tedavisi için değil, et verimini artırmak (büyümeyi hızlandırmak) için genellikle yeme veya içme suyuna katılarak kullanılır. Bu nedenle profilaktik olarak antimikrobik ilaç kullanımı hayvanlarda, insanlardakinden daha sık yapılır. Bu amaçla, insanda terapötik değeri olan kemoterapötik ilaçlar ve bu ilaçlarla çapraz–direnç ilişkisi gösteren ilaçlar kullanılmamalıdır.

Kemoterapötik ilaçların seçimi ve klinik etkililiklerinin belirlenmesi ile ilgili bazı yöntemler ve kavramlar

Duyarlık testlerine göre ilaç seçilmesi: İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kemoterapötikleri kullanmadan önce, infeksiyon etkeni olan bakterinin hastanın kan veya diğer vücut sıvılarından ya da salgı ve atıklarından ve gereken durumlarda dokularından izole edilmesi gerekir. Böylece vücut dışında üretilen bakterinin hangi ilaçlara ve onların en az hangi konsantrasyonlarına duyarlı olduğu saptanır. Bu amaçla laboratuvarda yapılan testlere **antimikrobik duyarlık testleri** adı verilir. Bu testler sonucunda bakterinin **antibiyogramı** saptanmış olur.

İlacın ampirik olarak seçilmesi: Ülkemizde çoğu yerde duyarlık testi yapma olanağı bulunmadığına göre infeksiyon tedavisinde ilaç seçimi ne şekilde yapılmalıdır? Her zaman olduğu gibi tedavi doğru bir tanıya dayanmalı-

TABLO 16.2

Bazı infeksiyon hastalıklarında antibakteriyel tedavide ilaç seçimine ilişkin örnekler (Kayaalp, 2011'den telif hakkı sahibinin izni ile alınmıştır.)

İnfeksiyon	İlaç seçimi
Gastrointestinal sistem	
Gastroenterit	Antibiyotik genellikle endike değildir
	Sıklıkla kendiliğinden geçer ve etiyolojisi bakteriyel olmayabilir
Campylobacter enteriti	Siprofloksasin ya da eritromisin
	Sıklıkla kendiliğinden geçer; ağır infeksiyon tedavi edilir
Salmonella (tifoid olmayan)	Siprofloksasin ya da sefotaksim
	İnvazif ya da ağır infeksiyonlar tedavi edilir; invazif infeksiyon gelişme riski yoksa ağır olmayan infeksiyon tedavi edilmez (örn. immün yetmezliği olan hastalar, hemoglobinopatili hastalar, yaşlılar ya da 6 aydan küçük bebekler)
Şigelloz	Siprofloksasin ya da azitromisin [onaysız endikasyon]
	Hafif vakalarda antibiyotik endike değildir. Hastalık etkeni duyarlı ise amoksisilin ya da trimetoprim kullanılabilir
Tifo	Siprofloksasin ya da sefotaksim ya da kloramfenikol
	Hindistan, Pakistan, Bangladeş, Ortadoğu ve Güneydoğu Asya'dan kaynaklanan infeksiyonlar çoklu dirençli olabileceğinden duyarlılık testi yapılmalıdır; çoklu antibakteriyel dirençli organizmaların neden olduğu hafif ya da orta şiddetli hastalıkta azitromisin [onaysız endikasyon] seçenek olabilir
Clostridium difficile infeksiyonu	Oral metronidazol ya da oral vankomisin
	10-14 gün tedavi edilmeli. Vankomisin infeksiyonun üçüncü ya da takibeden bölümünde, ağır infeksiyonlarda, metronidazole cevap vermeyen ya da metronidazolü tolere edemeyen hastalarda kullanılır. Vankomisine cevap vermeyen ya da hayatı tehdit eden infeksiyon varlığında ya da ileus gelişen hastalarda oral vankomisin + i.v. metronidazol kullanılır
Safra yolu infeksiyonu	Siprofloksasin ya da gentamisin ya da bir sefalosporin
Peritonit	Bir sefalosporin + metronidazol ya da gentamisin + metronidazol ya da gentamisin + klindamisin ya da tazobaktam ile birlikte olan piperasilin tek başına
Periton diyalizi ile ilişkili peritonit	Vankomisin[1] + seftazidim, diyaliz sıvısına katılarak ya da diyaliz sıvısına katılmış vankomisin + oral siprofloksasin
	Tedavi 14 gün ya da daha uzun sürdürülür
Kardiyovasküler sistem	
Endokardit: başlangıç "ampirik" tedavi	Flukloksasilin (ya da semptomlar daha az ağır ise benzilpenisilin) + gentamisin
	Hastanın kardiyak protezi varsa ya da penisilin alerjisi varsa ya da metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'tan şüpheleniliyorsa flukloksasilin (ya da benzilpenisilin) yerine vankomisin + rifampisin kullanılır
Stafilokokların neden olduğu endokardit	Flukloksasilin (ya da penisiline alerji ya da metisiline dirençli stafilokoklar varsa vankomisin + rifampisin)
	Tedavi 4 hafta sürdürülür; prostetik kapak endokarditi en az 6 hafta tedavi edilmelidir ve flukloksasilin kullanılıyorsa rifampisin en az 2 hafta eklenmelidir
Streptokokların (örn. *Streptococcus viridans*) neden olduğu endokardit	Benzilpenisilin (ya da penisiline alerji varsa ya da penisiline direnç söz konusu ise vankomisin[1]) + gentamisin
	Endokardit tamamen duyarlı streptokok suşlarından oluşmuşsa benzilpenisilin ya da vankomisin tek başına 4 hafta ya da (aşırı bir büyüme, kalp içi abse, ya da infekte emboli yoksa) benzilpenisilin + gentamisin 2 hafta kullanılır.
	Daha dirençli organizmalar 4-6 hafta tedavi edilmelidir (penisiline hafif duyarlılığı olan organizmalarda gentamisin 2 hafta sonra kesilir); eğer aminoglikozid kullanılamıyorsa ve eğer streptokok penisiline hafif duyarlı ise benzilpenisilin ile tek başına 4 hafta tedavi edilir. Prostetik kapak endokarditi en az 6 hafta tedavi edilmelidir (eğer organizma penisiline tamamen duyarlı ise gentamisin 2 hafta sonra kesilir).
Enterokokların (örn. *Enterecoccus faecalis*) neden olduğu endokardit	Amoksisilin[2] (ya da penisiline alerji ya da penisilin direnci varsa vankomisin) + gentamisin
	Tedavi en az 4 hafta sürdürülür (prostetik kalp endokarditi varsa tedavi en az 6 hafta) gentamisine direnç varsa, gentamisin yerine streptomisin kullanılır
	Haemophilus, actinobacillus, cardiobacterium, eikenella ve kingella türleri ("HACEK" organizmaları)
	Amoksisilin[2] (amoksisilin direnci varsa seftriakson) + düşük doz gentamisin
	Tedavi 4 hafta sürdürülür (prostetik kalp endokarditi varsa tedavi en az 6 hafta); gentamisin 2 hafta sonra kesilir
Solunum sistemi	
Haemophilus influenzae epiglotiti	Sefotaksim[3] ya da kloramfenikol
	İntravenöz uygulanır
Kronik bronşit alevlenmeleri	Amoksisilin[2] ya da tetrasiklin (ya da klaritromisin[4])
	Dispne ya da balgam hacmi artışı, balgamın pürülan olması ile birlikte ise tedavi edilir. 5 günlük tedavi uygulanır; ağır hastalarda daha uzun tedavi uygulanabilir. Bazı pnömokoklar ve Haemophilus influenzae türleri tetrasikline dirençlidir; yaklaşık olarak H. influenzae türlerinin %20'si amoksisiline dirençlidir.
Hafif şiddetli toplumda edinilmiş pnömoni	Amoksisilin[2] (ya da doksisiklin ya da klaritromisin[4])
	Atipik patojenlerden şüphelenilirse klaritromisin amoksisiline eklenir. Stafilokoklardan şüpheleniliyorsa amoksisiline flukloksasilin eklenir, örn. influenza ya da kızamıkta. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'tan şüpheleniliyorsa vankomisin2 eklenir. Tedavi 7 gün sürer (stafilokokların neden olduğu infeksiyonlarda 14-21 gün tedavi). Penisilin duyarlılığı azalmış pnömokok suşları izole edilmiştir.
Orta şiddetli toplumda edinilmiş pnömoni	Amoksisilin[2] + klaritromisin[4] (ya da tek başına doksisiklin)
	Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'tan şüpheleniliyorsa vankomisin2 eklenir. Tedavi 7 gün sürer (stafilokokların neden olduğu infeksiyonlarda 14-21 gün tedavi). Penisilin duyarlılığı azalmış pnömokok suşları izole edilmiştir.
Etiyolojisi bilinmeyen ağır şiddetli toplumda edinilmiş pnömoni	Ko-amoksiklav + klaritromisin[4] (ya da sefuroksim + klaritromisin ya da sefotaksim[3] + klaritromisin)
	Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'tan şüpheleniliyorsa vankomisin eklenir. Tedavi 7 gün sürer (stafilokokların ya da Gram negatif enterik basillerin neden olduğu infeksiyonlarda 14-21 gün tedavi).
Atipik patojenlerin neden olması mümkün pnömoni	Klaritromisin[4]
	Klamidyal ve mikoplazma infeksiyonlarının tedavisinde doksisiklin bir alternatif olabilir. Legionella infeksiyonundan şüpheleniliyorsa kinolonlar bir alternatif olabilir (ağır legionella infeksiyonlarında tedavinin ilk birkaç günü için klaritromisin eklenir; ya da kinolona rifampisin ya da klaritromisine rifampisin eklenir). Tedavi 14 gün sürer (legionella için genellikle 7-10 gün).
Hastanede edinilmiş pnömoni	Erken oluşan (hastaneye yatırılan hastada ilk 5 gün içerisinde gelişen)
	Ko-amoksiklav ya da sefuroksim
	Tedavi 7 gün sürer. Hayatı tehdit edici bir infeksiyonsa, yakın zamanda antibiyotik kullanma öyküsü varsa, dirençli organizmalardan şüpheleniliyorsa geç oluşan hastanede edinilmiş pnömoni gibi tedavi edilir.

TABLO 16.2 (devamı)

İnfeksiyon	İlaç seçimi
	Geç oluşan (hastaneye yatırılan hastada 5 günden sonra gelişen)
Antipsödomonal bir penisilin (örn. tazobaktam piperasilin kombinasyonu)	ya da geniş spektrumlu sefalosporin (örn. seftazidim) ya da diğer antipsödomonal beta-laktam ya da bir kinolon (örn. siprofloksasin)
Tedavi 7 gün sürer (*Pseudomonas aeruginosa* tanısı kesinleşirse daha uzun).	MRSA şüphesi varsa vankomisin eklenir. *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu hastalık ağırsa bir aminoglikozid eklenebilir
Merkezi sinir sistemi	
Menenjit: Başlangıçta "ampirik" tedavi	Hasta acil olarak hastaneye nakledilmelidir
	Bakteriyel menenjit ve özellikle meningokoksik hastalık kuşkusu varsa, hastayı acil olarak hastaneye nakletmeden önce benzilpenisilin verilmelidir (bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 5.1.1); penisiline alerji varsa sefotaksim (bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 5.1.2) bir seçenek olabilir; penisilin ya da sefalosporine karşı anafilaksi öyküsü varsa, kloramfenikol (bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 5.1.7) kullanılabilir
	Antibakteriyel ilaçtan önce ya da onun ilk dozu ile birlikte verilmek üzere yardımcı tedavi olarak deksametazon düşünülür (özellikle erişkinlerde pnömokoksik menenjit kuşkusu varsa bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 6.3.2) septik şokta, meningokoksik hastalıkta veya bağışıklık sistemi bozuksa ya da cerrahi girişimin ardından gelişen menenjitte deksametazondan kaçınılmalıdır
Meningokoksik menenjit	Benzilpenisilin ya da sefotaksim
	Tedavi süresi 7 gündür; penisilin ya da sefalosporine karşı aşırı duyarlılık öyküsü bulunanlara onlar yerine kloramfenikol verilir; nazofarengeal taşıyıcılığı ortadan kaldırmak için 2 gün rifampisin verilir (bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 5.1).
Pnömokoksik menenjit	Sefotaksim[3]
	14 gün tedavi edilir; mikroorganizma penisiline duyarlıysa bunun yerine benzilpenisilin verilir; mikroorganizma penisiline ve sefalosporine yüksek düzeyde dirençliyse onun yerine vankomisin ve gerekirse rifampisin eklenir; deksametazonla erken yardımcı tedavi düşünülmelidir (ancak vankomisinin serebrospinal sıvıya girmesini azaltabilir; (bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 6.3.2)
Haemophilus influenzae menenjiti	Sefotaksim[3]
	10 gün tedavi edilir; penisilin ya da sefalosporinlere aşırı duyarlılık öyküsü bulunuyorsa veya sefotaksime dirençliyse kloramfenikol verilir; antibiyotik tedavisinden önce ve ilk dozu ile birlikte deksametazonla erken yardımcı tedavi düşünülmelidir (bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 6.3.2); H. influenzae tip b için hastaneden çıkarmadan önce 4 gün rifampisin verilir.
Listeria menenjiti	Amoksisilin[2] + gentamisin
	21 gün tedavi edilir; bir hafta sonra gentamisin kesilmesi göz önünde tutulmalıdır
İdrar yolları	
Akut piyelonefrit	Geniş spektrumlu sefalosporin ya da bir kinolon
	10 - 14 günlük tedavi uygulanır; komplikasyonlu piyelonefritte daha uzun tedavi gerekebilir
Akut prostatit	Siprofloksasin ya da ofloksasin (ya da trimetoprim)
	28 günlük tedavi uygulanır
"Alt" idrar yolu infeksiyonu	Trimetoprim ya da nitrofurantoin ya da amoksisilin[2] ya da oral sefalosporin
	7 günlük tedavi uygulanır; ancak kadınlarda komplikasyonsuz idrar yolu infeksiyonlarında kısa bir kür (örn. 3 gün) genellikle yeterlidir (bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 5.1.13).
Genital sistem	
Sifiliz	Benzatin benzilpenisilin (onaysız) ya da doksisiklin ya da eritromisin
	Erken sifilizde (2 yıldan daha az süreli infeksiyon) tedavi tek doz benzatin benzilpenisilindir (3. Trimester gebelerde 7 gün sonra doz tekrarlanır) ya da doksisiklin ya da eritromisin ile 14 gün tedavi. Geç latent sifilizde (asemptomatik infeksiyonun 2 yıldan uzun sürdüğü) doksisiklin 28 gün ya da benzatin benzilpenisilin haftada bir kez 2 hafta uygulanır. Hastaların ilişkide bulunduğu asemptomatik kişiler 14 gün doksisiklinle tedavi edilir. Temasların izini sürdürme tavsiye edilir
Komplikasyonsuz gonore	Sefiksim [onaysız endikasyon] ya da Siprofloksasin
	Komplikasyonsuz infeksiyonda tek doz tedavi; seçim, infeksiyonun edinildiği yere bağlıdır; faringeal infeksiyon seftriakson ile tedavi edilmelidir; Siprofloksasin yalnızca mikroorganizma duyarlıysa kullanılmalıdır; temasların izini sürdürme tavsiye edilir; klamidya göz ardı edilmemelidir
Komplikasyonsuz genital klamidya infeksiyonu, gonokok dışı üretrit veözgül olmayan genital infeksiyon	Azitromisin ya da doksisiklin
	tek doz azitromisin ya da 7 gün doksisiklin tedavisi uygulanır; seçenek olarak 14 gün eritromisin tedavisi uygulanabilir; temasların izini sürdürme tavsiye edilir
Pelvik inflamatuvar hastalık	Doksisiklin + metronidazol + İM seftriakson ya da ofloksasin + metronidazol
	Tedavisi 14 gün sürdürülür (İM seftriakson tek doz verilir); ağır durumdaki hastalarda başlangıçta yukarıdakiler yerine doksisiklin + İV seftriakson (tek doz) + İV metronidazol kullanılır, daha sonra tedaviyi 14 güne tamamlamak için doksisiklin + metronidazol ile oral tedaviye geçilir; temasların izini sürdürme tavsiye edilir
Bakteriyel vajinoz	Oral ya da topikal metronidazol veya topikal klindamisin
	Oral tedavi 5-7 gün (ya da yüksek dozda metronidazol tek doz); topikal tedavi 5 gün (klindamisin ile 7 gün)
Kan	
Toplumda edinilmiş septisemi	Geniş spektrumlu bir antipsödomonal penisilin (örn. piperasilin + tazobaktam kombinasyonu, tikarsilin + klavulanik asit kombinasyonu) ya da geniş spektrumlu bir sefalosporin (örn. sefuroksim)
	Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kuşkusu varsa vankomisin eklenir; anaerobik infeksiyondan kuşkulanılıyorsa geniş spektrumlu sefalosporine metronidazol eklenir. Diğer dirençli organizmalardan şüpheleniliyorsa antipsödomonal beta laktam antibiyotikler (örn. meropenem) kullanılır.
Hastanede edinilmiş septisemi	Geniş spektrumlu bir antipsödomonal beta laktam antibiyotik (örn. piperasilin + tazobaktam kombinasyonu veya tikarsilin + klavulanik asit kombinasyonu, seftazidim, imipenem + silastatin kombinasyonu ya da meropenem)
	Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* şüphesi varsa vankomisin[3] eklenir.
	Anaerobik infeksiyon kuşkusu varsa metronidazole bir geniş spektrumlu sefalosporin eklenir.
Damar kateterine bağlı septisemi	Vankomisin[1]
	Gram-negatif sepsisten kuşkulanılıyorsa, özellikle bağışıklığı yetersiz kişilerde, geniş spektrumlu bir antipsödomonal beta laktam antibiyotik eklenmelidir; özelikle infeksiyon nedeni *Staphylococcus aureus*, psödomonas ya da kandida ise damar kateterini çıkartmak düşünülmelidir
Meningokoksik septisemi	Benzilpenisilin ya da sefotaksim
	Meningokok hastalığı kuşkusu varsa hastayı acil olarak hastaneye nakletmeden önce tek doz benzilpenisilin verilmesi önerilir (bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 5.1.1); penisilin alerjisi varsa sefotaksim (bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 5.1.2) alternatif olabilir; penisiline ya da sefalosporinlere anafilaksi öyküsü varsa kloramfenikol kullanılabilir; nazofarengeal taşıyıcılığı ortadan kaldırmak için 2 gün rifampisin verilir

TABLO 16.2 (devamı)

İnfeksiyon	İlaç seçimi
	(bkz. Kayaalp, 2011, Tablo 2, bölüm 5.1).
Kas ve iskelet sistemi	
Osteomiyelit	Flukloksasilin (penisiline alerjisi varsa klindamisin), (ya da metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* varsa vankomisin[1])
	Akut infeksiyon 6 hafta tedavi edilmelidir; başlangıçta ilk iki haftada fusidik asit ya da rifampisin eklenmesi düşünülmelidir; kronik infeksiyon ya da protez varlığında bir uzman görüşü istenmelidir
Septik artrit	Flukloksasilin (penisiline alerjisi varsa klindamisin), (ya da metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* varsa vankomisin1), (ya da gonakokal artrit ya da Gram-negatif infeksiyon şüphesi varsa sefotaksim)
	Tedavi 4-6 hafta sürer (infeksiyon komplike ise daha uzun sürebilir; gonokokal infeksiyonlar için 2 hafta). Protez varlığında bir uzman görüşü istenmelidir
Göz	
Pürülan konjunktivit	Kloramfenikol göz damlaları (bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 11.3.1)
Kulak, burun ve orofarenks	
Perikoronit	Metronidazol ya da amoksisilin
	Ancak infeksiyona ait sistemik belirtiler varsa ya da trismus veya lokal tedaviye karşın inatçı şişme varsa antibakteriyel ilaç gerekir; tedavi 3 gün ya da semptomlar geçene kadar sürdürülür
Akut nekrotizan ülseratif jinjivit	Metronidazol ya da amoksisilin
	Ancak infeksiyona ait sistemik belirtiler varsa antibakteriyel ilaç gerekir; tedavi 3 gün ya da semptomlar geçene kadar sürdürülür
Periapikal ya da periodontal apse	Amoksisilin[2] ya da metronidazol
	Ancak selülitle birlikte ağır hastalık ya da infeksiyona ait sistemik belirtiler varsa antibakteriyel ilaç gerekir; tedavi 5 gün sürdürülür.
Periodontit	Metronidazol ya da doksisiklin
	Hastalık ağırsa ya da lokal tedaviye yanıt vermiyorsa antibakteriyel tedavi gerekir
Boğaz infeksiyonları	Fenoksimetilpenisilin (penisilin alerjisi varsa klaritromisin)
	Çoğu boğaz infeksiyonu virüsler tarafından oluşturulmaktadır ve çoğu antibakteriyel tedavi gerektirmez. Eğer valvüler kalp hastalığı, aşırı sistemik rahatsızlık, peritonsiller selülit ya da apse, akut infeksiyon riskinde artma varsa (örn. immün sistemin baskılandığı durumlar, kistik fibrozis) antibiyotik kullanımı düşünülebilir. Beta hemolitik streptekok farinjiti için antibiyotik reçete edilir; tedavi 10 gün sürdürülür. İnfeksiyoz mononükleozis olasılığı varsa, amoksisilin kullanılmamalıdır (bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 5.1.1.3). Ağır infeksiyonda parenteral benzilpenisilin ile tedaviye başlanır daha sonra oral fenoksimetilpenisilin ya da amoksisilin[2] ile devam edilir.
Sinüzit	Amoksisilin[2] ya da doksisiklin ya da klaritromisin[4]
	Antibakteriyel tedavi sadece semptomların uzun sürmesi ve pürülan akıntının en az 7 gün ya da semptomların ağır olduğu durumda uygulanmalıdır. Ayrıca antibakteriyel tedavi ağır komplikasyonların gelişimi açısından yüksek riskli gruplarda da (immün sistemin baskılandığı durumlar, kistik fibrozis) uygulanabilir. 7 gün tedavi uygulanır. 48 saat sonra bir iyileşme gözlenmezse oral koamoksiklav kullanımı düşünülmelidir. Ağır infeksiyonlarda tedavi başlangıcında parenteral koamoksiklav ya da sefuroksim gerekebilir.
Otitis eksterna	Flukloksasilin (ya da penisilin alerjisi varsa klaritromisin[4])
	Yayılan selülit varsa ya da hasta sistemik olarak iyi değilse sistemik antibiyotik kullanımı düşünülebilir. Psödomonastan kuşkulanılırsa siprofloksasin (ya da aminoglikozid) kullanılır. Topikal preparatlar için bkz. Kayaalp, 2011, bölüm 12.1.1.
Otitis media	Amoksisilin[2] ya da doksisiklin ya da klaritromisin[4]
	Pek çok infeksiyonda etken virüslerdir ve komplikasyonsuz vakaların çoğu antibakteriyel tedavi yapmaksızın geçer; sistemik bulguların olmadığı çocuklarda, antibakteriyel tedaviye, düzelme olmaması durumunda 72 saat sonra başlanabilir Tedaviye erken başlanması; durumun kötüleştiği, sistemik bulguların olduğu olgularda, ciddi komplikasyonların oluşma riski olanlarda (bağışıklık bozukluğu ve kistik fibrozis), mastoidit gelişenlerde, bilateral otitis mediası olan 2 yaşın altındaki çocuklarda düşünülebilir. Tedavi 5 gündür (ağır hastalıkta daha uzun); tedaviye başladıktan sonra 48 saat içinde iyileşme olmazsa koamoksiklav kullanımı düşünülmelidir; ağır infeksiyonlarda başlangıçta parenteral koamoksiklav ya da sefuroksim düşünülmelidir
Deri	
İmpetigo	Topikal fusidik asit (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* dirençli durumlarda mupirosin); oral flukloksasilin ya da yaygın ise klaritromisin
	Yedi günlük topikal tedavi genellikle yeterlidir; topikal tedavi en fazla 10 gün sürdürülür; hastanede topikal tedaviye başlamadan önce mikrobiyolojik yönden danışılmalıdır; oral tedavi 7 gün sürdürülür; streptokoksik infeksiyon kuşkusu varsa flukloksasiline fenoksimetilpenisilin eklenir
Erizipel	Fenoksimetilpenisilin ya da benzilpenisilin (penisilin alerjisi varsa klindamisin ya da klaritromisin[4])
	Tedavi en az 7 gün sürdürülür; stafilokoklardan kuşkulanılıyorsa, fenoksimetilpenisilin ya da benzilpenisilin yerine flukloksasilin kullanılır
Selülit	Hafif ya da orta selülit
	Flukloksasilin (penisilin alerjisi varsa klindamisin ya da klaritromisin[4])
	Streptokokal infeksiyon kanıtlanmışsa flukloksasilin yerine fenoksimetilpenisilin ya da benzilpenisilin kullanılır. Gram negatif ya da anaerobik bakterilerden şüpheleniliyorsa geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır.
	Ağır selülit
	Benzilpenisilin + flukloksasilin (penisilin alerjisi varsa tek başına klindamisin ya da tek başına klaritromisin[4])
	Oral tedavi gerekiyorsa benzilpenisilin yerine fenoksimetilpenisilin kullanılır. Streptokokal infeksiyon kanıtlanmışsa flukloksasilin kesilir. Gram negatif ya da anaerobik bakterilerden şüpheleniliyorsa geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır.
Hayvan ve insan ısınkları	Tek başına koamoksiklav (ya da penisilin alerjisi varsa doksisiklin + metronidazol)
	Yara iyice temizlenmelidir; tetanoz olasılığı olan yaralarda insan tetanoz immün globülini (bağışıklanma öyküsüne ve infeksiyon riskine göre gerekirse tetanoz aşısı ile birlikte) verilir, (bkz. Kayaalp, 2011, Tetanoz Aşıları, bölüm 14.4). Türkiye gibi kuduzun endemik olduğu ülkelerde hayvan ısırığına karşı kuduz profilaksisi düşünülmelidir; kanla bulaşan virüsler bakımından değerlendirme yapılır.
Akne	bkz. Kayaalp, 2011, Bölüm 13.6.

1. Vankomisinin önerildiği durumda teikoplanin kullanılabilir.
2. Amoksisilin önerildiği durumlarda ampisilin kullanılabilir.
3. Sefotaksim önerildiği durumlarda seftriakson kullanılabilir.
4. Klaritromisin önerildiği durumlarda azitromisin ya da eritromisin kullanılabilir.

TABLO 16.3

İnfeksiyon etkenlerine göre antimikrobik ilaçların tercih sırası (kısaltmalar için tablonun sonundaki dipnotlara bakınız.)

İnfeksiyon etkeni	Birinci tercih[2]	İkinci tercih[2]	
I. GRAM–POZİTİF KOKUSLAR			
**Staph. aureus* ve epididimis			
• penisilin G'ye duyarlı (seyrek) (penisilinaz üretmeyen)	Penisilin G veya V[3] (MİK<O.2µ/ml)	Sefalosp. 1, vankomisin, klindamisin, eritromisin ko–trimoksazol+rifampisin[5], fluorokinolonlar	
• penisilin G'ye duyarsız, metisiline-duyarlı (penisilinaz üreten)	Flukloksasilin	Sefalosp 1, vankomisin, klindamisin, makrolidler, imipenem, fluorokinolonlar, Amo/Klv, Amp/Slb, ko–trimoksazol + rifampisin	
• metisiline–rezistan	Vankomisin ± gentamisin ± rifampisin	Teikoplanin, Kui-dalf, Linezolid, Rifampisin[3] + ko–trimoksazol, kilindamisin, fluorokinolonlar, fusidik asid,	
• vankomisine rezistan (orta)	Kui-dalf Linezolid Vankomisin+flukloksasilin		
Staph. epidermidis	Vankomisin	Vankomisin+rifampisin	Sefalotin, Penisiline dirençli penisilin
* *Strep. pyogenes* (grup A) ve grup C ve G	Penisilin G veya V[3] Amoksisilin	Sefalosp 1[6] Vankomisin	Makrolidler[6], Klindamisin
Strep. pneumoniae			
– pnömoni, otit sinüzit, artrit			
– penisilin G'ye duyarlı MİK<0.1 µg/ml veya orta rezistan 0.1 µg/ml < MİK < 1 µg/ml	Penisilin G, penisilin V Amoksisilin	Sefalosp 1, makrolidler, klindamisin, levofloksasin, inipenem, ko–trimoksazol	
– penisiline dirençli MİK≥ 1 µg/ml	Sefotaksim veya seftriakson Vankomisin	Klindamisin, levofloksasin, ko–trimoksazol, sefuroksim, Amo/Klv, kloramfenikol[4]	
– endokardit, menenjit ve diğer ciddi infeksiyonlar			
– penisiline duyarlı MİK< 0.1 µg/ml	Penisilin G	Seftriakson, sefotaksim, vankomisin	
– penisilin G'ye orta rezistan 0.1 µg/ml < MİK < 1 µg/ml	Seftriakson veya sefotaksim	Vankomisin, levofloksasin, klindamisin	
– penisilin G'ye dirençli MİK ≥ 1 µg/ml	Vankomisin+rifampisin +seftriakson veya sefotaksim	Seftriakson veya sefotaksim (tek)	
**Streptococcus viridans* grubu	Penisilin G ± gentamisin	Vankomisin±gentamisin, Seftriakson	
* Streptococcus, anaerobik veya Peptostreptococcus	Penisilin G	Klindamisin, Sefalosp1, vankomisin, kloramfenikol,[4]	
Enterococcus (grup D)			
– endokardit ve bakteremili diğer ağır infeksiyonlar	Penisilin G veya ampisilin +gentamisin	Vankomisin + gentamisin	
• vankomisine rezistan ise	Kui-dalf Linezolid	Kloramfenikol[4] Doksisiklin	
– üriner infeksiyon	Ampisilin veya amoksisilin	Vankomisin, fluorokinolonlar, nitrofurantoin	
• vankomisine dirençli ise	Kui-dalf Linezolid	Kloramfenikol[4], doksisiklin, fluorokinolonlar (GR)	
II. GRAM–NEGATİF KOKUSLAR			
**Neisseria gonorrhoeae* (gonokok)[8] (komplikasyonsuz)	Seftriakson, Sefiksim, Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin	Sefoksitin, spektinomisin	
Neisseria meningitidis (menengokok)			
–menenjit, bakteremi	Penisilin G, Sefotaksim,	Kloramfenikol[4], seftriakson, sulfonamid, siprofloksasin,	
–portör	Seftriakson		
Moraxella catarrhalis (Branhamella) (otit, sinuzit, pnömoni) (çoğu beta–laktamaz pozitiftir)	Sefuroksim, Fluorokinolonlar	Amo/Klv,Amp/Slb, ko–trimoksazol, tetrasiklin, eritromisin, klaritromisin, azitromisin	
III. GRAM–NEGATİF BASİLLER			
A) ENTERİK KAYNAKLI (ENTEROBACTERİACEAE)			
**E.coli*			
– üriner infeksiyon	Sefotaksim Seftriakson Sefepim, seftazidim	Aminoglikozidler (± ampisilin), Amo/Klv, Amp/Slb, ko-trimoksazol, imipenem, aztreonam, fluorokinolonlar	
* *Klebsiella pneumoniae* ve *oxytoca*			
–üriner infeksiyon	Sefalosp.3	APAG, AP Pen, ko–trimoksazol, siprofloksasin, ofloksasin	
– pnömoni	Sefalosp+APAG	Siprofloksasin, aztreonam, AP Pen	

TABLO 16.3 (devamı)

İnfeksiyon etkeni	Birinci tercih[2]	İkinci tercih[2]
* *Proteus mirabilis*	Ampisilin	Sefalosp 2,3, siprofloksasin, aminoglikozidler, kloramfenikol, ko-trimoksazol
-diğer Proteuslar (indol-pozitif)	Sefalosp. 3	Siprofloksasin, aminoglikozidler, A Pen / Bli, aztreonam, imipenem
*Enterobacter türleri	İmipenem	Sefepim, APAG, sefalosp 3, A Pen/Bli, ko-trimoksazol
**Salmonella typhi* ve diğer türleri		
– tifo, paratifo, bakteremi	Siprofloksasin, seftriakson, kloramfenikol	Azitromisin, ko-trimoksazol, ampisilin, amoksisilin
– akut gastroenterit (ilaç gerekirse)	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol, trimetoprim, ampisilin
*Shigella	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol, azitromisin, ampisilin, seftriakson
**Serratia marcescens*	İmipenem	Sefalosp 3, APAG, aztreonam, siprofloksasin, ko-trimoksazol
B) ANAEROBİK BASİLLER		
*Bacteroides türleri (oral ve farenks kaynaklı)	Metronidazol, klindamisin,	Sefoksitin, seftizoksim, kloramfenikol,[4] eritromisin, tetrasiklinler, imipenem
* *Bacteroides fragilis*	Metronidazol, klindamisin	Sefoksitin, sefotetan, Amp/Slb, A Pen / Bli, kloramfenikol,[4] imipenem
Fusobacterium nucleatum	Penisilin G Metronidazol	Klindamisin, sefalosp 1, doksisiklin, kloramfenikol[4], sefoksitin
C) DİĞERLERİ		
* Acinetobacter	İmipenem	Sefalosp 3, A Pen/Bli, aminoglikozid, ko-trimoksazol, tetrasiklin
Bordetella pertussis	Eritromisin, klaritromisin + rifampisin	Ko-trimoksazol, azitromisin, ampisilin
* Brucella türleri	Doksisiklin + gentamisin Doksisiklin + rifampisin Rifampisin + tetrasiklinler	Ko-trimoksazol ± gentamisin, kloramfenikol[4] ± streptomisin
Calymmatobacterium granulomatis (granuloma inguinale)	Ko-trimoksazol	Doksisiklin + gentamisin, siprofloksasin + gentamisin
Campylobacter jejuni	Makrolidler	Siprofloksasin, klindamisin, aminoglikozidler
* *Francisella tularensis* (tularemi)	Streptomisin//gentamisin+tetrasiklin	Doksisiklin, kloramfenikol[4], siprofloksasin
Gardnerella vaginalis (Bakteriyel vajinozis)	Metronidazol (oral)	Klindamisin (oral), metronidazol (lokal), klindamisin (lokal)
* *Hemophilus ducreyi* (şankroid)	Seftriakson, azitromisin	Eritromisin, fluorokinolonlar
* *Hemophilus influenzae*		
– menenjit, epiglotit, pnömoni	Seftriakson, sefotaksim, Kloramfenikol	Aztreonam
– yaşamı tehdit etmeyen infeksiyonlar (bronşit, otit vb.)	Ko-trimoksazol, Amo/Klv,	Ampisilin, sefuroksim aksetil (beta-laktamaz negatifse), siprofloksasin azitromisin, klaritromisin, tetrasiklin
Legionella pneumophila (Lejyoner hastalığı)	Azitromisin // fluorokinolonlar ± rifampisin	Eritromisin, ko-trimoksazol, doksisiklin, rifampisin
Leptotrichia buccalis (Vincent infeksiyonları	Penisilin G	Doksisiklin, klindamisin
Helicobacter pylori	PPİ[12] + klaritromisin ± amoksisilin ± metronidazol	PPİ[12] + metronidazol + tetrasiklin + tripotasyum, disitratobizmutat
**Pseudomonas aeruginosa*		
-idrar yolu infeksiyonu	AP Pen, Seftazidim, sefepim, siprofloksasin	A Pen/Bli, APAG, imipenem, aztreonam
– pnömoni, bakteremi	AP Pen/Bli +APAG	Siprofloksasin + AP Pen, Seftazidim // sefepim+tobramisin, aztreonam + tobramisin, imipenem + tobramisin
Pseudomonas cepacia	Ko-trimoksazol	Siprofloksasin
Pseudomonas mallei	Streptomisin + tetrasiklinler	Streptomisin + kloramfenikol[4]
**Pseudomonas pseudomallei* (melioidozis)	Seftazidim Seftriakson, ko-trimoksazol	Kloramfenikol İmipenem
Vibrio cholerae	Doksisiklin	Siprofloksasin, ko-trimoksazol, kloramfenikol[4]
Vibrio parahemolyticus	Doksisiklin, siprofloksasin	
Vibrio vulnificus	Doksisiklin	Sefotaksim, siprofloksamin, kloramfenikol[4]
Yersinia enterocolitica	APAG (sepsiste), kloramfenikol (sepsiste), ko-trimoksazol (yersinioziste)	Sefalosp 3, siprofloksasin, ofloksasin
Yersinia pestis (veba)	Streptomisin ± doksisiklin	Siprofloksasin, gentamisin, ko-trimoksazol, kloramfenikol[4]
IV. GRAM-POZİTİF BASİLLER		
Bacillus antracis (şarbon, antraks)	Tetrasiklin, siprofloksasin	Pen G, eritromisin, amoksisilin, imipenem, kloramfenikol[4], klindamisin, levofloksasin

TABLO 16.3 (devamı)

İnfeksiyon etkeni	Birinci tercih[2]	İkinci tercih[2]
Clostridium perfringens[10] (gazlı gangren)	Penisilin G ± klindamisin	Metronidazol, imipenem, kloramfenikol[4],
Clostridium tetani (tetanus)[10]	Metronidazol, penisilin G	Doksisiklin
Clostridum difficile	Metronidazol (oral),	Vankomisin (oral)
Corynebacterium diphteriae[10]		
–farenjit, larengotrakeit, diğer lokal lezyonlar, pnömoni	Eritromisin	Penisilin G
– portörler	Makrolidler	
Corynebacterium, diğer türler (difteroidler)	Penisilin G ± aminoglikozid Vankomisin	Penisilin G+ rifampisin Amp/Slb
Corynebacterium jeikeium	Vankomisin	Penisilin G + gentamisin, eritromisin
Listeria monocytogenes	Ampisilin ± gentamisin	Ko–trimoksazol
V.ASİDE DAYANIKLI BASİLLER		
Mycobacterium tuberculosis[11]	İzoniazid + rifampisin + pirazinamid[11]± etambutol// streptomisin	Fluorokinolonlar, amikasin // kanamisin, etionamid, kapreomisin, PAS, sikloserin
Mycobacterium avium kompleksi (MAC)		
– tedavi için	Klaritromisin//azitromisin + etambutol ± rifabutin	Siprofloksasin, amikasin
– profilaksi için	Klaritromisin//azitromisin±rifabutin	
Mycobacterium leprae	Dapson + rifampisin + klofazimin	Minosiklin, ofloksasin, klaritromisin, levofloksasin
VI. KLAMİDYALAR ve DİĞER BAZI İNFEKSİYON ETKENLERİ		
Chlamydia trachomatis		
– trahom	Azitromisin	Doksisiklin// sulfonamid (lokal + oral)
– inklüzyon konjonktiviti	Eritromisin (oral//iv)	Sulfonamid
– lenfogranuloma venereum	Doksisiklin	Eritromisin
– nonspesifik üretrit, servisit, pelvik inflamatuvar hastalık,	Azitromisin // doksisiklin	Eritromisin, amoksisilin, ofloksasin, sulfonamid
– pnömoni	Eritromisin	Sulfonamid
Chlamydophilia psittaci (psitakoz)	Tetrasiklin	Kloramfenikol[4]
Chlamydophilia pneumoniae	Eritromisin, azitromisin// klaritromisin, tetrasiklin	Fluuorokinolonlar
Mycoplasma pneumoniae (atipik pnömoni)	Eritromisin, tetrasiklin, Klaritromisin // azitromisin	Fluorokinolonlar
Ureaplasma urealyticum (non-spesifik üretrit)	Azitromisin	Eritromisin, klaritromisin, ofloksasin, tetrasiklin
Pneumocystis carinii (pnömoni, immün yetmezlikte)	Ko–trimoksazol	Hafif ve orta infeksiyon: Trimetoprim + dapson, Klindamisin + primakin, trimetreksat, atovakuon Ağır infeksiyon: Pentamidin Klindamisin + primakin
VII. AKTİNOMİSETLER		
**Actinomyces israelii*	Penisilin G	Tetrasiklin, eritromisin, klindamisin
**Nocardia asteroides*	Ko–trimoksazol,	Amikasin ± sulfonamid, tetrasiklin, linezolid, imipenem, seftriakson, sikloserin
VIII. RİKETSİYALAR		
Coxiella burnettii	Doksisiklin	Kloramfenikol, fluorokinolonlar
Ricketsia prowazeckii (epidemik tifus, bit ile)	Doksisiklin	Kloramfenikol, fluorokinolonlar
Ricketsia typhi (endemik tifus)	Doksisiklin	Kloramfenikol, fluorokinolonlar
IX. SPİROKETLER		
Treponema pallidum (sifiliz)	Penisilin G	Tetrasiklin, seftriakson
Borrelia burgdorferi (Lyme hastalığı)	Doksikilin, amoksisilin, sefuroksim	Seftriakson, sefotaksim, penisilin G, klaritromisin, azitromisin
Borrelia recurrentis (rekurrent ateş)	Tetrasiklin	Penisilin G, eritromisin
Leptospira (Weil hastalığı, menenjit)	Penisilin G	Tetrasiklin, seftriakson
X.VİRUSLAR		
Herpes simplex virusu –keratokonjonktivit	Asiklovir (oral)	İdoksuridin (lokal)
–jenital hastalık, menenjit, dissemine hastalık (erişkin)	Asiklovir	Valasiklovir, famsiklovir
–ensefalit	Asiklovir (i.v.)	
–neonatal hastalık	Asiklovir	
İnfluenza virus A ve B	Oseltamivir, zanamivir	Amantadin
Solunsal sinsisyel virus ve Lassa ateşi virusu	Ribavirin (aerosol)	
Varicella zoster virusu		
–immün yetmezlikli hastada	Asiklovir,	Foskarnet
–immün yetmezliksiz hastada	Asiklovir, famsiklovir, valasiklovir	
Cytomegalovirus	Gansiklovir	Foskarnet, sidofovir
HİV–1 (AİDS veya HİV infeksiyonu)	2 NRT inhibitörü + 1 proteaz inhibitörü (PI)[13] (üçlü kombinasyon)	2 NRT inhibitörü (diğerleri) +1NNRT inhibitörü (üçlü kombinasyon), 1 NRT inhibitörü + 1 NNRT inhibitörü + 1 PI (üçlü kombinasyon)[13]
İnsan papillomavirusu	İnterferon–alfa	Sıvı azot (sığil için), % 25 podofilotoksin (kondiloma için) ve 5–fluorourasil kremi (vajinal ise)
Hepatit B virusu (kronik hepatit)	Peginterferon alfa-2a ± lamivudin // adefovir	İnterferon-alfa±lamivudin//adefovir
Hepatit C virusu (kronik hepatit)	İnterferon–alfa //peginterferon-alfa ± ribovirin	
XI. FUNGUSLAR (bkz. Tablo 26.1)		

TABLO 16. 3 (devamı) (dipnotlar)

1. Medical Letters (1990), Kanra ve Akalın (1991), Bartlett (1997), Sanford ve diğ. (1997), Chambers (2001), Lacy ve diğ., 2006 ve Kayaalp, 2007'ye göre hazırlanmıştır. Önüne asterik konulmuş olan mikroorganizmalarda, ilaçlara karşı direnç gelişmesi önemli sorun oluşturduğundan, ilaç seçiminin duyarlık testlerinin sonucuna göre yapılması tavsiye edilir.

   Kısaltmalar:

   Amo/Klv = Amoksisilin + klavulanik asid (ko-amoksiklav)

   Amp/Slb = Ampisilin + sulbaktam

   AP Pen = Antipsödomonal penisilinler: mezlosilin, piperasilin, tikarsilin, karbenisilin.

   AP Pen / Bli = AP Pen + beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu

   APAG = antipsödomonal aminoglikozidler (tobramisin, gentamisin, amikasin, netilmisin ve sisomisin)

   PRP = Penisilinaza dirençli penisilin

   Fluorokinolonlar (GR) = Gram-pozitiflere etkisi güçlü fluorokinolon (levofloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin gibi).

   İmipenem = Bunun yerine meropenem ve ertepenem de kullanılabilir.

   Kui-dalf = kuinupristin-dalfopristin

   Sefalosp 1,2,3 = Sırasıyla 1., 2. ve 3. kuşak sefalosporinler. Kuşak sayısı belirtilmemişse herhangi biri kullanılabilir, ancak 3. kuşak ilaçların diğerlerine göre daha pahalı oldukları hatırda tutulmalıdır. Sefalosporinlerin çoğunun BOS'taki konsantrasyonu düşüktür (sefotaksim, sefriakson, ve seftizoksim hariç); bu nedenle SSS infeksiyonlarında (menenjit dahil) adıgeçen üç sefalosporin veya alternatif ilaçlar tercih edilir.

   Tetrasiklin = Tetrasiklinler

   // = veya

2. Bazı ilaçların tercih sırası konusunda araştırmacılar arasında tartışma vardır. İkinci ve üçüncü tercihlerin birinci tercihe göre konumları aşağıdaki noktalar dikkate alınarak belirlenmiştir : (i) birinci ilaca alerjik hastalarda kullanılırlar, etkinlikleri onunkine eşit veya düşüktür veya (ii) aynı derece etkili birinci ilaçtan daha toksiktirler veya (iii) terapötik yanıt meydana getirme olasılıkları daha düşüktür ya da (iv) efikasitelerinin hiç olmazsa bazı indikasyonlarda daha fazla kanıtlanması gerekmektedir. Aşağıdaki ilaçların BOS'taki düzeyleri düşüktür, bu nedenle SSS infeksiyonlarında (menenjit dahil) bunlar yerine uygun bir alternatif ilaç kullanılır: eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, oksitetrasiklin, sefalosporinlerin çoğu (bkz. dipnot 1). Fluorokinolonların bebekler ve çocuklarda kullanılması genellikle tavsiye edilmez; gebeler ve emziren kadınlarda kullanılması kontrindikedir.
3. Ağır infeksiyonların başlangıç tedavisi için penisilin G injeksiyonu yapılır ve sonra ağızdan penisilin V ile tedavi sürdürülür; ağır olmayan infeksiyonlarda sadece penisilin V ile yeterli bir süre tedavi yapılabilir.
4. Seyrek de olsa yaptığı ciddi yan tesirler nedeniyle, bazı kaynaklar daha güvenli ilaçların etkisiz kaldığı durumlarda kullanılmasını tavsiye ederler.
5. Kokuslarda tek-basamaklı mutasyonla rifampisine çabuk direnç geliştiği için diğer bir ilaçla kombine kullanılması gerekir; bu amaçla ko–trimoksazol veya fluorokinolonlarla kombine edilir.
6. Özellikle, bakteremi veya endokardit varsa.
7. Gentamisin daha fazla sinerjistik etki gösterdiği için bu indikasyonda streptomisine tercih edilir.
8. Aksi kanıtlanana kadar bütün gonokok suşlarının penisilinaz salgıladığı kabul edilmelidir.
9. Ps. aeruginosa'ya karşı en etkili olanlar 3. kuşak sefalosporinlerdir; fakat tedavi sırasında direnç gelişebilir.
10. Antibakteriyel ilaçlar difterinin klinik seyrini değiştirmezler; fakat portörlük durumunda eradikasyon sağlarlar. Birlikte mutlaka difteri antitoksini uygulanmalıdır. Tetanozda debridman yapılmalı ve tetanoz immün globülini uygulanmalıdır. Gazlı gangrende debridman mutlaka yapılmalıdır.
11. Pirazinamid yerine morfazinamid kullanılabilir.
12. PPİ (proton pompası inhibitörleri) olan omeprazol, esomeprazol, lansoprazol ve pantoprazol yerine histamin H_2- reseptör blokörü (ranitidin vb. gibi) mide asid salgısını azaltıcı ilaçlar da kullanılabilir.
13. NRT (nukleozid yapılı ters ["reverse"] transkriptaz) inhibitörleri zidavudin, lamivudin didanozin, zalsitabin ve stavudindir. NNRT (non-nukleozid RT) inhibitörleri efavirenz ve nevirapindir. Pİ (proteaz inhibitörleri) indinavir, ritonavir, sakinavir, nelfinavir vd.'dir.

dır. Tanısı yapılan infeksiyon, yukarıda belirtildiği gibi öngörülebilir bir duyarlık kalıbı gösteren özgül (spesifik) bir bakteriye bağlı ise ilaç seçimi kolaydır ve tedavinin başarı şansı fazladır. Tanı sonucu karma floraya bağlı veya özgül bir bakteri türü yerine birden fazla sayıda ve dirençli suşlarının sık olduğu bilinen (özgül–olmayan) bakteri türlerine bağlı olabilen bir infeksiyon bulunmuş ise, bu tür infeksiyonda ampirik tedavi ile ilgili tavsiyelere göre ilaç seçimi yapılır. Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde infeksiyon olgularında özgül olmayan infeksiyon yapan etkenlerin tür ve suşları, ayrıca özgül olsun veya olmasın tüm infeksiyon olgularından izole edilen bakterilerin ilaçlara direnç durumu düzenli bir şekilde periyodik olarak yurt çapında izlenir ve sonuçlar hekimlere devamlı duyurulursa hekimin laboratuvarsız yerlerde antimikrobik ilaç seçiminde hata olasılığı azaltılmış olur. Böyle bir sistem henüz kurulmamıştır. Ancak Dünya Sağlık Örgütü çeşitli ülkelerdeki **direnç gözetim ağlarının** verilerini toplamak ve bu verilere erişimi sağlamak üzere **Antimikrobik Rezistans Bilgi Bankası** (A–R İnfoBank) kurmuştur. Buna http://www.who.int/eme/amr.html adresinden ulaşılabilir. Örgüt, ülkelerin antiinfektif ilaç direncini ortaya çıkarma, izleme ve önlem alma kapasitelerini güçlendirmeye çalışmaktadır.

Bazı infeksiyon hastalıklarının antibakteriyel ilaçlarla tedavisinde ilaç seçimi ile ilgili örnekler Tablo 16.2'de ve infeksiyon etkenlerine göre ilaçların tercih sırası Tablo 16.3'te gösterilmiştir.

Klinik tanısı yapılmış infeksiyon hastalıklarında, kültür ve duyarlık testleri yapma olasılığı yoksa infeksiyon tedavisi ampirik olarak yapılabilir. İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kemoterapötik ilaçların ampirik olarak kullanılması ile ilgili ayrıntılı bir tablo Kitabın 7. Baskı 1.Cildinde bulunmaktadır (bkz. s.583–641). Test yapma olanağı olan durumlarda, önce kan ve uygun görülen diğer yerlerden nümune alınmalı ve sonra ilaca başlanmalıdır.

Ampirik tedavinin önem kazandığı ve sık kullanıldığı bir durum, febril nötropenik hastalardır (nötrofil lökosit sayısı<1000/μL); bunlarda gelişen gram–negatif sepsisi, özellikle *Ps. aeruginosa* sepsisi, genellikle 48–72 saat gibi kısa zamanda ölümle sonuçlanır. Daha çok, kanserli hastalarda ve özellikle antineoplastik kemoterapinin yol açtığı immün baskılamaya (immünosüpresyona) bağlı olarak gelişen bu durumda çabuk başlayan bakterisid etkili belirli antibiyotik kombinasyonları ile (antipsödomonal penisilin + aminoglikozid gibi) hemen ampirik tedaviye başlamak esastır.

Serum ilaç düzeyinin ölçülmesi: Bazı klinik durumlarda serumdaki antibakteriyel ilaç düzeyinin ölçülmesi gerekebilir. Bu durumlardan başlıcaları: (i) ilacın terapötik

indeksinin (penceresinin) dar olması (aminoglikozidler ile olduğu gibi), (ii) serumda bakterisid düzeye erişme zorunluluğunun olması, (iii) hastanın uyuncunun yeterli olmaması, (iv) bireylerarası biyoyararlanım farkının sözkonusu olması, (v) intravenöz tedaviden oral tedaviye geçilmesi, (vi) hastada karaciğer veya böbrek yetmezliği olması ve (vii) hastada hemodiyaliz uygulanıyor olmasıdır. Bu ölçümler için, ilacın plato (kararlı durum) konsantrasyona erişmesi beklenen süreden sonra hastadan iki farklı zamanda numune alınması gerekir: biri i.v. verilişten 15–30 dakika sonra ve oral ya da i.m. verilişten 1 saat sonra, diğeri ise bu dozdan sonraki dozun uygulanmasından hemen önce kan alınır. Bu ölçümlerden birincisi yaklaşık olarak, doruk konsantrasyonu (C^{ss}_{maks}'ı), diğeri ise minimal konsantrasyonu (C^{ss}_{min}'i) gösterir (bkz. 7. Konu). Nümunelerde ilaç ölçümü, biyolojik (biyoesey), immünolojik (immünoesey) ve kromatografik yöntemlerle yapılır.

Öldürü oranı: Kemoterapötikleri terapötik etkinlikleri bakımından değerlendirirken duyarlık testlerinden bulunan MİK değeri yanında, onunla ilgili diğer bir parametre olan **öldürü oranı (kill ratio)** da dikkate alınır. Bu oranı yüksek olan ilaç, daha iyi terapötik sonuç verme potansiyeline sahiptir. Öldürü oranı, ilacın tedavi dozları ile plazma ve diğer vücut sıvılarında elde edilebilen en yüksek konsantrasyon değerini, onun $MİK_{90}$ (ilacın *in vitro* testlerde bakteri çoğalmasını %90 inhibe eden) konsantrasyonuna bölmek suretiyle bulunan orandır. İyi bir kemoterapötik için bu oran 2 veya daha fazla olmalıdır. Bazen iki ilaçtan biri MİK değeri açısından diğerine göre güçlü gözüktüğü halde, öldürü oranları birbirinden farklı olmayabilir, hatta diğer ilaç bu oran bakımından daha iyi olabilir.

Serumun bakteriyostatik ve bakterisid etkinliğinin (titresinin) saptanması: Az sayıdaki infeksiyon durumlarında (bakteriyel endokardit ve nötropenili hastalarda gelişen gram–negatif sepsisi gibi), yukarıda belirtilen zamanlarda alınan serum nümunelerinin bakterisid veya bakteriyostatik etkinliğinin ölçülmesi gerekebilir. Bunun için serum numunesi sıvı kültür ortamı ile seriyal (geometrik) olarak (1:2, 1:4, 1:8, 1:16 oranları vb. gibi) seyreltilerek, daha önce hastadan izole edilmiş olan patojen bakteriye karşı test edilir. Üremenin olmadığı en yüksek dilüsyon, serum MİK'sini ve başlangıçta inokulum içinde bulunan bakterilerin en az % 99.9'unu öldüren en yüksek dilüsyon serum MBK'sini (serum bakterisid etkinliğini) temsil eder. Bu değerlere, sırasıyla **serumun inhibitör titresi** ve **bakterisid titresi** de denir. Gram–negatif sepsislerinde serum bakterisid titresi, 1/16 veya daha yüksek dilüsyona uyan bir oran olmalıdır. Sözü edilen yöntem zaman alan zahmetli bir yöntemdir.

Bakterisid etkinin hızı: Antimikrobik ilaçların bakterisid etkilerinin çabuk başlaması, istenilen bir özelliktir. Hız, bakterinin ilaçla temasa gelmesinden sonra onun öldürülmesine kadar geçen süre ile ters orantılıdır. Bakterisid ilaçların etki hızı *in vitro* testlerde, **öldürü eğrisi** (kill curve) üzerinden değerlendirilir. Bu amaçla, belirli sayıda bakteri inkübe edilen sıvı kültür ortamına ilaç belirli bir konsantrasyonda ilave edilir ve belirli aralarla nümune alınarak ortamda canlı kalan **bakteri sayısı (koloni oluşturan birim sayısı,** "colony forming units") ölçülür ve bakteri sayısındaki azalmanın zamana göre grafiği çizilir. Hayvanlarda **deneysel infeksiyon** yapılarak, *in vitro* yapılana benzer bir şekilde, vücut sıvısı veya doku nümunelerinde bakteri sayısı ölçülerek ***in vivo* deneylere ait öldürü eğrisi** de çizilebilir. Öldürücü etki hızı bakımından antimikrobik ilaçlar **iki türlü kinetik** gösterirler: aminoglikozidler gibi ilaçlar **konsantrasyona–bağımlı kinetik** gösterirler (şu anlamda ki ortamdaki ilaç konsantrasyonun artması hızın giderek artmasına yol açar) ve beta–laktamlar gibi ilaçlar **konsantrasyondan–, dolayısıyla dozdan– bağımsız kinetik** gösterirler (bunların ortamdaki konsantrasyonunun artması belirli bir tavan değerden sonra öldürü hızını daha fazla artırmaz). Fluorokinolonlar ise bakteri türüne göre iki tür kinetiği de gösterirler (örneğin stafilokokları öldürme hızları konsantrasyondan–bağımsızdır, gram–negatif basillere karşı ise konsantrasyona–bağımlıdır. Antimikrobik ilacın etkisinin hızlı olması, ağır akut infeksiyonlarda ve özellikle gram–negatif sepsisi veya septik şok gibi hastayı kısa zamanda öldürebilen durumlarda önemlidir.

Hızlı etki yapması istenilen ilaç, eğer mümkünse i.v. injeksiyon veya i.v. infüzyonla verilmelidir. İlaç diğer yollardan verilirse, etkinin başlaması ilacın absorpsiyon hızına göre az veya çok gecikir.

Postantibiyotik etki: Antimikrobik ilaca maruz kaldıktan sonra ortamdaki sayıları azalan ve çoğalmaları baskılanan bakteriler, eğer ilaç ortamdan uzaklaştırılırsa (*in vitro* deneylerde) veya vücuttan elimine edilirse (*in vivo* veya klinik durumlarda), hemen çoğalmaya başlamayabilirler. Ortamda ilaç bulunmamasına veya saptanamayacak kadar yetersiz konsantrasyonda olmasına karşın,bakterinin çoğalması bir süre daha baskılanmış olarak kalabilir. Bu olaya "postantibiyotik etki" (PAE) adı verilir. Antimikrobik ilaçların neredeyse tümü PAE gösterir; ancak bu olay bir ilaçla bütün mikroorganizma türleri üzerinde gözlemlenmez. Bakteride **protein, DNA ve RNA sentezini inhibe eden ilaçlar** (aminoglikozidler, fluorokinolonlar, metronidazol, kloramfenikol, rifampisin vb.) bakteri türlerinin çoğuna karşı PAE gösterirler; aminoglikozidlerin PAE'si oldukça uzundur ve 7 saate erişebilir. Oysaki bakteri hücresinin çeper sentezini inhibe eden beta–laktamlar ve glikopeptid antibiyotikler stafilokoklara karşı orta derecede, streptokoklara karşı düşük ve gram–negatif bakterilere karşı önemsiz derecede PAE gösterirler; ancak bu grup ilaçlardan karbapenemlerin Pseudomonas'a karşı PAE'si oldukça belirgindir.

Antimikrobik ilaçların postantibiyotik etki süresini belirleyen önemli bir parametre ilacın etkisinin konsantrasyona-bağımlı veya zamana- bağımlı olmasıdır; bu iki kavram aşağıda açıklanmıştır. Antimikrobik etkililiği konsantrasyona-bağımlı olan ilaçların postantibiyotik etki süresi, etkililiği zamana-bağımlı olan ilaçlarınkine göre genellikle daha uzundur. Bu tür ilaçların örnekleri yukarıda gösterilmiştir. Etkililiğin zamana-bağımlı olması sözü edilen sürenin kısa olmasına veya minimal derecede olmasına yol açar. Bu tür ilaçların örneği beta-laktam antibiyotikler linezolid ve ketolid antibiyotiklerdir. Hayvan modelleri, ortamda **lökositlerin bulunmasının** PAE'yi uzattığını göstermiştir. Bu bulgu nötropenili hastalarda doz aralığını saptarken dikkate alınmalıdır.

Postantibiyotik etkisi olan ilaçlar, **eliminasyon yarılanma ömürleri kısa olsa bile,** görece uzun aralarla verilebilirler; örneğin aminoglikozidler eliminasyon yarılanma ömürleri genellikle 1–2 saat kadar olduğu halde günde 2, hatta 1 kez verilebilirler (bkz. 22. Konu). Ayrıca bu tür ilaçlar, plazmada plato konsantrasyonuna eriştikleri zaman, doz aralarına uyan **konsantrasyon dalgalanmaları** (flüktüasyonları) sırasında, konsantrasyonları MİK'in altına düşse bile antibakteriyel etkinliklerini sürdürürler.

Dozlam ve tedavi süresi : Seçilen antimikrobik ilacın hastada istenilen etkinliği gösterebilmesi için: **i) yeterli dozda, ii) uygun aralarla ve** iii) **yeterli süre** verilmesi gerekir. İnfeksiyon hastalıklarında antimikrobik ilaç kural olarak ateş düştükten sonra üç gün daha verilmelidir. Geç

ve sık nüks yapan bazı hastalıklar (tüberküloz, tifo, endokarditler, bruselloz gibi) bu kuralın dışında kalırlar. Bunlarla ilaç tedavisinin ateş düşüp klinik düzelme olduktan sonra bir veya birkaç hafta veya tüberkülozda olduğu gibi aylarca devam etmesi gerekebilir. Belirli bazı enfeksiyon hastalıklarında standard olarak tavsiye edilen tedavi süreleri Kitabın 10. Baskısında gösterilmiştir (bkz. Tablo 16.3).

Antimikrobik etkililiği belirleyen farmakodinamik, farmakokinetik ve klinik parametreler

Antimikrobik ilaçların in vitro ortamdaki etkinliği, onların esas olarak farmakodinamik etkileri ile ilişkilidir. Antimikrobik kemoterapide ilacın etkilemesi istenilen hedef yapı, konağın ("host") yani hastanın organları ve dokuları değil, mümkünse sadece, vücutta yerleşmiş patojen mikroorganizma olduğu için kemoterapide farmakodinamik etki mikroorganizma üzerindeki öldürücü veya baskılayıcı etki bağlamında değerlendirilir. Oysa ki farmakolojide kemoterapötikler dışında kalan ilaç sınıfları için farmakodinamik etki, vücuttaki organ, doku ve diğer yapılar üzerinden değerlendirilir. Onun için farmakodinamik etkinin temel göstergeleri bakteriyel infeksiyonlar bağlamında minimum inhibitör konsantrasyon ve bakterisid ilaçlar için minimum bakterisid konsantrasyondur. İlacın hastadaki klinik etkililiğini değerlendirirken bu farmakodinamik parametreler yanında ilacın vücut sıvı ve dokularındaki konsantrasyonunu belirleyen farmakokinetik parametreler de dikkate alınır (genel kavram için bkz. 7. Konu Şekil 7.7).

Bu farmakokinetik parametrelerin başlıcaları şunlardır: **(i) Kararlı durumdaki* maksimum plazma ilaç konsantrasyonu:** C^{ss}_{maks} simgesi ile gösterilen bu parametre dozun büyüklüğüne, doz aralığına ve veriliş yoluna bağımlıdır. Mikrobun ilaca maruz kalmasının şiddetini gösterir, maruz kalma süresi ile ilişkili değildir. **(ii) Yirmidört saat boyunca plazma ilaç konsantrasyonunun belirli bir sınırın (C_p) üstünde kaldığı süre:** Mikrobun ilaca maruz kalmasının süre boyutunu gösterir. İlacın eliminasyon yarılanma ömrü ve doruk plazma konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu süre "$t > C_p$" simgesi ile gösterilir. **(iii) İlacın plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi altında kalan alan** (EAA):** İlaca maruz kalmayı ve klinik etkililiği, doruk plazma konsantrasyonu (şiddet) ve süre (eliminasyon yarılanma ömrü) boyutları ile tam olarak yansıtır. Antimikrobik etki bakımından anlamlı olan, aşağıda değinildiği gibi, EAA'nın hastalık etkeni olan bakterinin MİK değeri üzerinde kalan kısmıdır. Plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi ilacın plazmadaki serbest fraksiyonunun konsantrasyonu üzerinden çizilebilirse MİK üstündeki EAA daha da anlamlı olur (temel bilgi için bkz. 7. Konu Şekil 7.11). **(iv) Doku paylaşım (partisyon) katsayısı:** İlacın dolaşımdan dokuya (dolayısıyla infeksiyon yerine) geçme derecesinin bir ölçüsüdür. Kararlı durumda ilacın dokudaki konsantrasyonunu, aynı andaki plazmadaki konsantrasyonuna bölmek suretiyle elde edilir. İlacın dokuda birikmesini ve infeksiyonun yerleştiği organ ve dokulardaki etkililiğini yansıtır.

Klinik etkililik göstergeleri (indeksleri): Bir ilacın klinik etkililiği onun hem farmakodinamik etkileri ile ve hem de farmakokinetik özellikleri ile ilgili parametrelere bağlı olduğundan klinik etkililiği global olarak değerlendirmek ve ölçmek için farmakodinamik ve farmakokinetik parametreleri birlikte içeren **karma değişkenli** etkililik parametreleri tanımlanmış ve formüle edilmiştir. İlacın dozlamının (doz ve doz aralığı) ve klinik etkililiğinin, optimal şekilde belirlenmesi yani optimizasyonu bakımından bu karma parametreler yararlı olur. Bunların başlıcaları şunlardır:

(i) İnhibitör oran: Kararlı durumdaki doruk plazma konsantrasyonunu (C^{ss}_{maks}'ı), ilacın infeksiyon etkeni olan bakterideki MİK değerine bölmek suretiyle elde edilir. Öldürücü hızı konsantrasyona–bağımlı olan ilaçlar için bu oran ne kadar yüksekse klinik sonuç o oranda başarılı olur ve direnç gelişmesi olasılığı o oranda düşük olur.

(ii) Terapötik süre: Antimikrobik etki şiddetinin göstergesi olan **inhibitör oranını,** etki süresini yansıtan eliminasyon yarılanma ömrünün ($t_{1/2\beta}$), 2'nin doğal logaritması olan 0.693'e bölünmesi ile elde edilen **değerle çarpmak** suretiyle elde edilir:

$$\text{Terapötik süre} = (C^{ss}_{maks}/\text{MİK}) \times (t_{1/2\beta}/0.693)$$

Bu değer, plazma ilaç konsantrasyonunun, ilacın MİK değerinin 4 katından fazla olduğu süreyi yaklaşık olarak yansıtır. Konsantrasyon, 4xMİK'ten azsa süre sıfır olur. Buna nitel yönden benzeyen bir parametre, yukarıda değinilen plazma konsantrasyonunun MİK'in üstünde kaldığı süredir (t>MİK).

iii) İlacın kararlı durumdaki plazma konsantrasyonu–zaman eğrisinin MİK üstünde kalan kısmının alanı: EAA^{kd} (AUC^{ss}) simgesi ile gösterilen bu gösterge vücuttaki bakterinin, kararlı durumda ilaca maruz kalma derecesini şiddet ve süre boyutları ile en anlamlı şekilde yansıtır. Sözkonusu alan ya 24 saat boyunca konsantrasyonun MİK üzerinde kaldığı alanın toplam değeri olarak veya total EAA'nın yüzdesi olarak belirtilir. Buna benzeyen diğer bir gösterge, **şiddet indeksidir.** Daha önce açıklanan inhibitör oranını, ilaç konsantrasyonunun MİK üzerinde kaldığı süre ile çarpmak suretiyle bulunur:

$$\text{Şiddet indeksi} = (C^{ss}_{maks}/\text{MİK}) \times (t > \text{MİK})$$

Klinik etkililiğin zamana-bağımlı veya konsantrasyona bağımlı oluşu: Yukarıda bakterisid etkinin hızı ile ilgili kısımda etki hızının konsantrasyona bağımlılığından söz edilmişti. Antimikrobik ilaçların klinik etkililiği açısından konsantrasyona-bağımlılık ve zamana-bağımlılık durumları ayırt edilir. Birinci durumu gösteren ilaçların verilişinden sonra vücut sıvılarında oluşan doruk (maksimum) konsantrasyon ne kadar yüksekse ilacın klinik etkililiği o kadar fazla olur. Konsantrasyona bağımlılıkta rol oynayan önemli bir faktör bu tür ilaçların postantibiyotik etki süresinin uzun olmasıdır. Bu tür ilaçların örnekleri aminoglikozidler, fluorokinolonlar, ketolidler ve daptomisindir. Klinik etkililiği zamana bağımlı olan ilaç örnekleri ise beta-laktam antibiyotikler, vankomisin, eritromisin, azitromisin, klindamisin, linezolid ve tetrasiklinlerdir. Bu ilaçların etkililiği, ilacın vücutta belirli bir eşik konsantrasyonun üstünde sürekli olarak bulunmasına bağlıdır; etkili konsantrasyonun belirli bir tavan değerin üstünde artması klinik etkililikte belirgin bir artma yapmaz. Bu tür ilaçların postantibiyotik etkileri genellikle belirgin değildir. Ancak klindamisin, azitromisin, vankomisin ve tetrasiklinler gibi ilaçların zamana-bağımlı etkililik göstermelerine karşın orta derecede veya uzamış postantibiyotik etkileri bulunmaktadır. Fluorokinonlar ise, bakteri türüne göre her iki tip kinetik gösterebilirler.

Konsantrasyona bağımlı antimikrobik etki yapan antibiyotiklerin günde tek doz verilmek suretiyle anlık bir yük-

* Deyim için bkz. 7. Konu, İngilizce "steady state")

** Deyim için bkz. 7. Konu, İngilizce "area under the curve", AUC.

sek konsantrasyon oluşturacak şekilde kullanılması, tedavide etkililiğini artırmakta, toksisitesini azaltmaktadır. Buna karşılık zamana-bağımlı etki gösteren antibiyotiklerin günde tek doz kullanılması yerine i.v. infüzyon şeklinde uzun süre uygulanması veya sık aralarla kullanılması, tedavi etkililiğini artırmakta ve toksisitesini azaltmaktadır.

Bu nedenle antibiyotiklerin etkililiğini değerlendirirken, sadece "farmakodinamik" bir parametre olan MİK veya MBK değerleri yerine, hem farmakokinetik, hem farmakodinamik parametreleri birlikte değerlendiren yeni parametrelerin kullanılması önerilmektedir. Bu kapsamda konsantrasyona-bağımlı etkililik gösteren aminoglikozidler için Cmaks/MİK veya 24 saatlik EAA/MİK parametrelerinin, oysa ki zamana-bağımlı etkilik gösteren ve minimal postantibiyotik etkileri bulunan beta-laktam antibiyotikler, eritromisin gibi ilaçlar için T>MİK (antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerinin üstünde kaldığı zaman dilimi) parametrelerinin kullanılması önerilmektedir. Klindamisin, azitromisin, vankomisin gibi zamana bağımlı olarak etki göstermelerine karşın, orta derecede veya uzamış post antibiyotik etkileri bulunan antibiyotikler için 24 saatlik EAA/MİK parametrelerinin kullanılması daha uygun bulunmuştur. Antibiyotiklerin farmakokinetik/ farmakodinamik parametreleri göz önüne alınarak kullanılmasının, gerek in vitro etkinliği ve gerekse klinik etkililiği artırdığına ve aynı zamanda istenmeyen etkileri azalttığına dair birçok çalışma bulunmaktadır.

ANTİMİKROBİK TEDAVİDE BAŞLICA BAŞARISIZLIK NEDENLERİ

İlacın iyi şekilde seçilmesine ve duyarlık testlerinin patojen bakterinin ilaca duyarlı olduğunu göstermesine karşın tedavi başarısız kalabilir. Bu başarısızlığın çeşitli şekilleri ve pek çok nedenleri vardır. Bunlar dört grupta toplanabilir.

1. Yalancı başarısızlık : Bu durumda, uygulanan ilacın başarısızlığı gerçekte sözkonusu değildir, sanal olarak başarısızlık vardır. Bu durum aşağıdaki şekillerde olabilir : (i) Tanı yanlıştır. Hatta bazen infeksiyon yoktur ve ateş, infeksiyon–dışı nedenlere bağlıdır. (ii) Hastada ikinci bir hastalık vardır; infeksiyon tedavi edildiği halde kalan rezidüel belirti infeksiyona değil, ikinci hastalığa bağlıdır (pnömoni gelişen akciğer kanserli hastada, akciğerdeki opasitenin pnömoni tedavi edildiği halde tamamiyle geçmemesi gibi). (iii) Hekim sabırsızlık göstermektedir ve ilaçla tedavinin çeşitli belirtiler üzerindeki düzeltici etkisinin belirmesi için doğal olarak minimum bir sürenin geçmesi gerekmektedir; tedavi bu kadar sürdürülmemiştir. Bazı infeksiyonlarda tedavi için tavsiye edilen **minimum veya ortalama ilaç uygulama süreleri** 10. Baskı 16. Konu Tablo 16.5'te gösterilmiştir. (iv) İlacın, infeksiyon belirtilerini taklit eden yan tesirleri vardır ve bunlar ilaçla düzelen belirtilerin yerini almıştır (ilaç ateşi, bazı ilaçların yaptığı lökositoz veya sedimentasyon hızlanması gibi). (v) İlacın miadı geçmiştir veya antibakteriyel ilaç, konulduğu infüzyon şişesinde başka bir ilaçla etkileşerek inaktive olmuştur (aminoglikozid antibiyotiklerle antipsödomonal penisilinler veya heparin arasındaki etkileşme gibi).

2. Hasta ile ilgili başarısızlık durumları: Bunların çeşitli örnekleri vardır: (i) Hastada ilacın biyoyararlanımı bozulmuştur (emezisli veya ishalli hastalara ağızdan ilaç verilişi halinde ya da şoklu veya akut konjestif kalp yetmezlikli hastalara ağızdan veya doku içine ilaç verilişi halinde olduğu gibi). (ii) Hastada immün yetmezlik durumlarının bulunması (nötropeni ve AİDS gibi): İmmün yetmezlik, ilacın başarısını sadece direkt olarak değil, fakat indirekt olarak da olumsuz etkiler (atipik ve ilaca duyarlı olmayan çoklu (multipl) infeksiyonlara yol açması ve süperinfeksiyon olasılığının artması gibi). (iii) İnfeksiyonun protez veya yabancı cisim çevresinde oluşması: Dışarıdan kaza veya yaralanma sonucu vücuda girmiş olan yabancı cisimler ya da takılmış protezler, çevrelerindeki dokuda hücresel savunma mekanizmalarının etkinliğini bozarlar. Bu durumda, antimikrobik ilaçlar ile gelişmesi durdurulmuş olan mikropların infeksiyon yerinde yok edilmeleri zorlaşır; ayrıca nüks olasılığı artar. Fatal olma eğilimi gösteren infeksiyonların tedavisi için bazen protezin çıkartılması gerekebilir. (iv) İnfeksiyonun bulunduğu yerle ilgili tıkanıklık (obstrüksiyon) bulunması: Taşla veya tümörle tıkanmış kanallarda (havayolu, idrar yolu veya safra kanalı gibi) veya vücut boşluklarında meydana gelen infeksiyonlar ve abse, antimikrobik ilaçlarla tedaviye dayanıklıdır. Bunda ilacın infeksiyon odağına penetrasyonunun zorluğu, orada pH'nin ve oksidoredüksiyon potansiyelinin düşüklüğü, cerahat (pü) birikmesi veya yabancı cisim faktörü (taş) gibi nedenler ve belki de bilinmeyen diğer bazı faktörler rol oynar.

3. İlaçla ilgili (farmakolojik) başarısızlık durumları: İlacın özellikle farmakokinetiği ile ilgili bazı faktörler başarısızlığa yol açabilir:

(i) İlacın etki yerine penetrasyonunun azlığı: Ufak moleküllü ve lipofilik nitelikteki ilaçların dokular ve vücut sıvıları içine nüfuz etme yeteneği yüksektir; bu ilaçlara örnek : kloramfenikol, sulfonamidler, trimetoprim, rifampisin, doksisiklin, minoksiklin, 5–fluorositozin, ko–trimoksazol, metronidazol, sikloserin, fluorokinolonlar, vidarabin, etambutol, etionamid ve pirazinamid'dir. Bu ilaçlar kan–beyin ve kan–BOS engellerini kolayca aşarlar ve iltihapsız durumlarda bile **BOS içine** yeterli derecede girerler. Aşağıdaki ilaçların ise meninkslerin iltihaplı durumlarında BOS içine geçmeleri kolaylaşır ve ancak o zaman orada yeterli bir konsantrasyon oluştururlar: ampisilin, penisilin G, metisilin, amikasin, karbenisilin, 3. kuşak sefalosporinler, tetrasiklin, kanamisin. Bazı ilaçlar (aminoglikozidlerin çoğu, eritromisin, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler gibi) iltihap halinde bile BOS içine yeterli miktarda geçemezler. Aşağıdaki ilaçlar hangi durumda olursa olsun BOS içine pratik olarak hiç geçemezler: amfoterisin B, kolistin, polimiksin B, klindamisin, basitrasin.

Menengokoklara karşı penisilinler etkili bulundukları halde, menengokok portörlüğünün ve menenjitinin profilaksisi için yetersiz bulunmuşlardır; çünkü bakterinin vücuda giriş yeri olan üst solunum yollarını örten tükrük ve mukus salgısı içine az miktarda geçerler. Minosiklin, rifampisin ve kloramfenikol gibi lipofilik ilaçlar hem menengokoklara karşı etkilidirler ve hem de sayılan salgılar içine nüfuz ederler ve kemoprofilaksi için tercih edilirler.

Kemoterapötiklerin **göz küresi** içindeki infeksiyonlarda göz içine girmesi de sorun oluşturur. Plazmadaki konsantrasyonuna oldukça yakın bir düzey oluşturacak kadar aköz hümör içine geçebilen az sayıdaki kemoterapotiklere örnek: kloramfenikol, rifampisin, ko–trimoksazol, fluorokinolonlar ve daha az derecede olmak üzere ampisilin'dir.

Bazı infeksiyon etkenleri **fagosit hücrelerin içinde** yerleşirler (intraselüler parazitler). Bu tür mikroplar; kemoterapötiklerin çoğu, memeli hücrelerine güç girdikleri için ilaçla tedaviye direnç gösterirler. Bunların örnekleri arasında Brucella, Mycobacterium, Salmonella ve Toxoplasma türleri sayılabilir. Bazen, *Staph. aureus* da intraselüler yerleşme gösterir. Hücre içine görece kolay giren lipofilik kemoterapötiklerin başında rifampisin, kloramfenikol ve fluorokinolonlar yer alır.

(ii) İlacın infeksiyonun bulunduğu bölgede inaktivasyonu (in situ inaktivasyon): Abse (cerahat ile dolu) ve **hematom** (kan ile dolu) içindeki bakteriler ilaç tarafından kolay etkilenmezler; bu durumlarda cerrahi drenaj yapılmaksızın başarılı bir antimikrobik tedavi yapılamaz. **Cerahat** (pü) ölü fagositler, hücre döküntüleri, fibrin ve proteinden oluşur; aminoglikozidleri, polimiksinleri ve vankomisini bağlayıp onların etkinliğini azaltır. İnfekte hematomlarda açığa çıkan fazla miktardaki hemoglobin, penisilinleri ve tetrasiklinleri bağlar ve onların etkilerini azaltır. Cerahatin **pH'si** belirgin şekilde asidik tarafta olduğu için abse içinde ve infekte vücut boşluklarında genellikle pH düşüktür; bu durumda aminoglikozidlerin, makrolid antibiyotiklerin ve linkozamidlerin etkinliği belirgin derecede azalır. Aminoglikozid antibiyotiklerin, bakteri sitoplazma membranını aktif transportla aşıp sitoplazma içindeki etki yerine ulaşması için enerjiye, dolayısıyla oksijene gerek vardır. Bu nedenle abse veya iskemik dokulardaki anaerobik koşullar aminoglikozidlerin etkinliğinde azalmaya yol açar. **İdrarın pH değişikliği** de idrar yolu infeksiyonlarında bazı antibakteriyel ilaçların etkinliğinde değiştirebilir. Örneğin nitrofurantoin ve tetrasiklinler, metisilin, kloksasilin ve metenamin, asid pH'de daha fazla etkilidir; buna karşılık, aminoglikozidler, eritromisin, sefalosporinler, klindamisin ve linkomisin bazik pH'de daha etkilidir. Bu nedenle üriner infeksiyonların adıgeçen ilaçlarla tedavisinde idrarın asidleştirilmesi veya kalevileştirilmesi tavsiye edilebilir. Yara infeksiyonlarında ve yanıkta çevredeki **nekrotik doku** sağlam dokunun immün reaksiyonunu zayıflatır; nekrotik kısmın **debridman** yapılarak çıkartılması gerekir.

(iii) Absorpsiyonu azaltan etkileşmeler: Bivalent ve trivalent katyonlar (ülser tedavisinde kullanılan antasid ilaçlar olan kalsiyum, magnezyum ve alüminyum bileşikleri gibi) ve anemi tedavisinde kullanılan demir bileşikleri, ağızdan birlikte alınan bazı tetrasiklinlerin ve bazı fluorokinolonların biyoyararlanımını önemli ölçüde azaltırlar.

4. Mikropla ilişkili başarısızlık durumları: Bunların başlıca örnekleri şunlardır: (i) Tedavi süresi içinde bakteride ve diğer etkenlerde görece **çabuk direnç gelişmesi** : Bu durum bazı infeksiyonlarda (tüberküloz veya *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, Serratia türleri, *Citrobacter freundii* ve Acinetobacter infeksiyonları gibi) bazı ilaçlarla tedavi sırasında (günümüzde seyrek kullanılan nalidiksik asid ve novobiosin gibi) ve HİV infeksiyonu olan AİDS'in antiviral ilaçlarla tedavisi sırasında görece sık görülür. (ii) **Süperinfeksiyon ve flora substitüsyonu** : Tedavinin cilt, kolon, vajina ve diğer yerlerdeki normal flora içindeki mikroorganizmalar arasındaki dengeyi bozması sonucu, normal durumda çoğalmaları baskılanmış bakteriler (*Staph. aureus,* Candida ve *Clostridium difficile* gibi) baskıdan kurtulup infeksiyona yol açarlar. Denge bozulması patojen bakterilerin **kolonizasyonu**na da neden olabilir. (iii) Bakteride ilaca tolerans gelişmesi (bakterisid etkinliğin düşmesi): Bu olaya bu Konunun baş tarafında değinilmiştir. Ancak klinik bakımından önemi yeterli derecede incelenmemiştir. (iv) **İnokulum tesiri:** İlk olarak *in vitro* testlerde farkedilmiştir. Şöyle ki sıvı kültür ortamlarında yapılan duyarlık testlerinde ekilen bakteri sayısı (inokulum) artarsa ilaca duyarlık azalır. Klinik uygulama yönünden önemi fazla incelenmemiştir. Ancak vücutta çok yüksek sayıda patojen bakteri oluşmasının eşlik ettiği bazı infeksiyonların (kolon kaynaklı intraabdominal pürülan iltihaplar gibi) tedavisindeki başarısızlık kısmen bu faktöre bağlı olabilir. (v) **Persistant veya dormant bakterilerle** olan infeksiyonlar: Belirli bir bakteri, hızlı büyüme döneminde bir antibakteriyel ilaca çok duyarlı olduğu halde, persistant veya dormant duruma geçtiğinde ona karşı aldırmaz olabilir. Örneğin hızlı çoğalan *N. meningitidis* 0.01 μg/ml penisilin G karşısında birkaç saatte yokedildiği halde, dormant durumda iken 100 μg/ml penisilin G bulunan ortamda en az bir hafta yaşayabilir. Klinikte dormant bakteriler yavaş gelişen kronik osteomyelit, kronik pyelonefrit ve endokarditler gibi infeksiyonlara eşlik ederler; bu infeksiyonlarda tedavinin başarısızlığında ve nükslerde rol oynarlar.

Tedavisi zor infeksiyonlar: Bakteri ve/veya hasta ile ilgili bazı faktörler, yukarıda açıklandığı gibi, infeksiyon tedavisini zorlaştırırlar ve başarısızlık oranını artırırlar. Bu durumlarda en etkin bakterisid ilaçları veya ilaç kombinasyonlarını kullanmak ve onları yüksek dozda ve genellikle parenteral yoldan vermek gerekir. Tedavisi zor ("difficult–to–treat") ve çoğu zaman yaşamı tehdit edici nitelikte olan infeksiyonların başlıca örnekleri şunlardır:

(i) İmmün yetmezlikli hastalardaki infeksiyonlar (kanser kemoterapisi yapılanlar, immünosüpresif ve/veya glukokortikoid uygulanan organ transplantasyonlu hastalar, radyoterapi görenler ve diğer nedenlere bağlı nötropenik hastalar ve AİDS'liler gibi). (ii) Sepsisli (bakteremili) infeksiyonlar. (iii) Daha önce yapılan tedavilerin başarısız kaldığı infeksiyonlar. (iv) Çoklu dirençli gram–negatif basillerin neden olduğu infeksiyonlar. (v) Antibakteriyel ilaçların sokulmasının zor olduğu yerlerdeki infeksiyonlar (osteomyelit, menenjit, beyin absesi ve endokardit gibi). (vi) Çoklu dirençli bakterilerin, idrar yolunda yapısal anomalilerin bulunduğu hastalarda yaptığı kronik idrar yolu infeksiyonları. (vii) Kateterle–ilişkili infeksiyonlar (nörojenik mesane veya prostat hipertrofisi nedeniyle kronik kateter yerleştirilen hastalarda gelişen infeksiyonlar gibi) ve doku içine yerleştirilen protezlerin çevresinde meydana gelen infeksiyonlar.

Yukarıda sayılan ve tedavisi mutlak zorluk arzeden infeksiyonlar dışında, tedavisi görece zorluk arzeden bir infeksiyon türü **nozokomiyal infeksiyonlar**dır. Vücutta belirli bir organda veya bölgede gelişen infeksiyonlar, nozokomiyal diye de nitelendirilen **hastanede alınmış** "hospital-acquired" (hastaneye yattıktan 48 saat veya daha sonra başlayan) infeksiyonlar ise, aynı yerde ve aynı bakteri türü ile oluşan, fakat **çevreden** (hastane–dışından) **alınmış** olan ("community–acquired") infeksiyonlara göre daha zor tedavi edilirler. Bunda kısmen, nozokomiyal infeksiyon etkenlerinin dirençli suşlarının daha çok olması ve bu infeksiyonların ilaca doğal olarak dirençli bakteri türlerine (*Ps. aeruginosa* gibi) bağlı olması rol oynar. A.B.D. istatistiklerine göre bu ülkede hastaneye yatan hastaların %3.5–5'inde nozokomiyal infeksiyon geliştiği kestirilmiştir. Bunların en sık görülenleri idrar yolu infeksiyonları, yara infeksiyonları ve alt solunum yolu infeksiyonlarıdır.

KEMOTERAPÖTİKLERİN PROFİLAKTİK OLARAK KULLANILIŞI (KEMOPROFİLAKSİ)

Bazı kemoterapötikler, belirli infeksiyon türlerine karşı etkin bir profilaksi sağlarlar ve infeksiyon insidensini belirgin şekilde azaltırlar. Öte yandan profilaktik etki göstermediği saptanan veya bu etkinliği tartışmalı olan durumlarda kullanılmaları sonucu, kemoterapötik ilaçların profilaksi amacıyla kötüye kullanılmalarına sık rastlanır. Profilaksi, gerçekte bakterilerde **direnç oluşturma pahasına** yapılan

TABLO 16.4
Sağlam kişilerde yapılan profilaksi örnekleri[1] (kısmen Kayaalp, 2011'den yararlanılarak hazırlanmıştır.)

İnfeksiyon	Profilaktik ilaç, alternatifleri ve dozlam
Antraks (maruziyet sonrası profilaksi)	Amoksisilin 500 mg po tid
	Siprofloksasin 500 mg po bid
Seksüel temasla geçen gonokok ve chlamydia infeksiyonları	1) Tetrasiklin, 0.5 g po qd x 7 gün
	2) Doksisiklin, 100 mg po bid x 7 gün
–sifiliz şüphesi varsa	Erken sifiliz tedavisi gibi
Gonokokal veya klamidyal oftalmi (oftalmia neonatorum)	1) Eritromisin (% 0.5 lokal)
	2) Tetrasiklin (% 1 lokal)
	3) % 1'lik gümüş nitrat solüsyonu
Otitis media (rekurrent akut)	1) Amoksisilin, 20 mg/kg po, yatarken
	2) Ko–trimoksazol, yarım tablet/10 kg hesabıyla po, yatarken
	3) Sulfizoksazol, 50 mg/kg po, yatarken
E. coli bakteriürisi (özellikle gebelerde ve idrar yolu infeksiyonunda)	1) Ampisilin, 0.5 g po. yatarken x 14 gün (bakteriüri de)
	2) Ko–trimoksazol, 1/2 tablet gece yatarken, haftada 3 gün x 6 ay (rekurrent infeksiyon profilaksisinde)
	3) Sulfizoksazol, 50 mg/kg po yatarken x 14 gün (bakteriüride)
Kolera	Tetrasiklin, 250 mg po qid x 5 gün
Turist ishali	1) Siprofloksasin, 500 mg po
	2) Ko–trimoksazol, günde 1 çift–yitilikli tablet gezinin başından eve dönene kadar
Sıtma	Klorokin fosfat ve diğer ilaçlar (bkz. 31. Konu)
AİDS'li hastanın kanı, diğer sıvıları veya dokuları ile temas veya iğne batması	İki nükleozid ters transkriptaz inhibitörü kombinasyonu örneğin zidovudin+lamivudin ağızdan verilir. Yüksek risk varsa bir proteaz inhibitörü eklenir (bkz. Konu 35).
İnvazif Grup A streptotoksik infeksiyonda ikincil olgunun önlenmesi	10 gün süre ile 6 saatte bir 250-500 mg fenoksimetilpenisilin, 1 yaşın altındaki ÇOCUKLARDA, 6 saatte bir 62.5 mg, 1-5 yaş arası 6 saatte bir 125 mg, 6-12 yaş arası 6 saatte bir 250 mg
	Penisilin alerjisi olan hastalarda
	ya eritromisin ERİŞKİNLER ve 8 yaşın üzerindeki ÇOCUKLARDA 10 gün süreyle 6 saatle bir 250-500 mg; 2 yaşın altında 6 saatte bir 125 mg; 2-8 yaş 6 saatte bir 250 mg
	ya da 5 gün süreyle günde bir kez 500 mg azitromisin [onaysız endikasyon]; 6 yaşın üzerindeki ÇOCUKLARDA günde bir kez 12 mg/kg (en fazla 500 mg)
İkincil meningokoksik menenjit vakalarının önlenmesi	İki gün boyunca 12 saatte bir 600 mg rifampisin; ÇOCUKLARDA, 2 gün boyunca 12 saatte bir 10 mg/kg (1 yaşın altında, 5 mg/kg) ya da tek doz halinde 500 mg siprofloksasin [onaysız endikasyon]; ÇOCUKLARDA, 5-12 yaş, 250 mg ya da tek doz halinde intramüsküler 250 mg seftriakson [onaysız endikasyon]; 12 yaşın altında, 125 mg
İkincil Haemophilus influenzae tip b hastalığı vakalarının önlenmesi	4 gün boyunca günde bir kez 600 mg rifampisin (erişkinler için en önerilen tedavi rejimi); ÇOCUKLARDA, 1-3 aylık, 4 gün boyunca günde bir kez 10 mg/kg, 3 aylıktan büyük, 4 gün boyunca günde bir kez 20 mg/kg (günde en fazla 600 mg)
Bağışıklığı olmayan (aşılanmamış) hastada ikincil difteri vakalarının önlenmesi	7 gün boyunca 6 saatte bir 500 mg eritromisin; ÇOCUKLARDA, 2 yaşına dek, 6 saatte bir 125 mg, 2-8 yaş, 6 saatte bir 250 mg
	İlk 7 günlük tedaviden sonra nazofarenks sürüntüleri pozitif çıkarsa 10 gün daha tedavi edilir.
Bağışıklığı tam olmayan ya da parsiyel olan hastada ikincil boğmaca vakalarının önlenmesi	ERİŞKİNLERDE ve 8 yaşından büyük ÇOCUKLARDA, 7-14 gün boyunca günde 250 – 500 mg eritromisin[2] 4 doza bölünerek 7 gün boyunca, 2-8 yaş arası ÇOCUKLARDA 250 mg her 6 saatte bir verilir.
Splenektomi yapılmış ya da orak hücre hastalığı olan hastalarda pnömokok infeksiyonunun önlenmesi	12 saatte bir 500 mg fenoksimetilpenisilin; ÇOCUKLARDA, 5 yaşın altında, 12 saatte bir 125 mg; 6-12 yaş, 12 saatle bir 250 mg; ÇOCUKLARDA, H. influenzae'yı da kapsaması isteniyorsa, bunun yerine amoksisilin verilir (5 yaşın altında, 12 saatte bir 125 mg; 5 yaşın üstünde, 12 saatte bir 250 mg)
	Dikkat. Antibiyotikle profilaksiye tam olarak güvenilmez
İnfeksiyona elverişli olan yakın temasta bulunmuş ya da tüberkülin pozitif, olmuş kişilerde tüberkülozun önlenmesi[3]	6 ay boyunca günde 300 mg izoniazid; ÇOCUKLARDA, günde 5 mg/kg izoniazid (günde en fazla 300 mg)
	ya da 3 ay boyunca günde 300 mg izoniazid + günde 600 mg rifampisin (50 kg'ın altındakilerde 450 mg); ÇOCUKLARDA, günde 5 mg/kg izoniazid (günde en fazla 300 mg) + günde 10 mg/kg rifampisin (vücut ağırlığı 50 kg'ın altında ise günde en fazla 450 mg, 50 kg'ın üzerinde ise en fazla 600 mg)

1. Kısaltmalar: qd: günde bir; bid: günde 2 kez; tid: günde 3 kez, qid: günde 4 kez.
2. Eritromisin önerildiği yerde diğer bir makrolid (örn. azitromisin ya da klaritromisin) kullanılabilir.
Kemoprofilaksi uygulanması gereken bireylerin ayrıntıları için bir infeksiyon hastalıkları uzmanına ya da yerel halk sağlığı laboratuvarına danışılmalıdır. Genellikle ağızdan ağıza temas yoksa ya da meningokoksik menenjitli bir hastanın havaya saçtığı damlacıklara doğrudan maruz kalınmamışsa, hastane çalışanlarına kemoprofilaksi uygulanması gerekmez.
3. Profilaksi alacak olanlarla ilgili daha fazla detay için yerel tüberküloz ya da bulaşıcı hastalalıklar birimleri ile iletişime geçilmelidir. Bağışıklık sistemi baskılanmış olanlarda tüberküloz önlenmesi için ayrıca bkz. bölüm 5.1.9.

bir uygulamadır; ileride aynı bakteri suşu ile infeksiyon oluştuğunda tedavinin başarı şansını azaltabilir. Profilaksinin başarı olasılığının düşük olduğu durumlarda hiç yapılmaması yeğlenir; çünkü uygulamanın yararı, doğuracağı direncin sakıncasına değmez.

1. En sık başvurulan profilaksi yaklaşımı **sağlam kişileri,** maruz kaldıkları veya kalacakları infeksiyon etkenlerinden korumak ve bu etkenlerin vücuda yerleşmelerini önlemek amacıyla yapılanıdır. Genellikle olduğu gibi infeksiyon tehdidi kısa süreli ise, kemoterapötikler kısa süre (bazen tek doz) kullanılırlar ve genellikle başarılı sonuç verirler. Bu tür proflaksinin örnekleri Tablo 16.4'te belirtilmiştir.

2. Diğer bir kemoprofilaksi yaklaşımı, infeksiyona yatkınlık yaratan **infeksiyon-dışı hastalığı olan kişilerde bakteriyel infeksiyon gelişmesini önlemek** amacıyla yapılanıdır. Bu tür profilaksi yatkınlık yaratan hastalığın durumuna göre kısa veya uzun bir süre (bazen yaşam boyu) devam eder. Profilaksinin başarı şansı genellikle, ilk durumda olduğu kadar fazla değildir. Uzun süre ilaç kullanılması süperinfeksiyon ve direnç oluşması gibi sorunlar yaratır. Bu tür profilaksi yaklaşımına ilişkin örnekler Tablo 16.5'da gösterilmiştir:

3. Cerrahi girişimlerle ilgili kemoprofilaksi: Belirli bazı girişimlerden hemen önce veya girişim sırasında, daha sonra gelişme potansiyeli olan **postoperatif infeksiyonları** önlemek için kemoprofilaksiye başvurulabilir; buna **perioperatif profilaksi** denir (Tablo 16.6).

Postoperatif infeksiyon (postoperatif sepsis) genellikle yara infeksiyonu, intra–abdominal veya pelvik abse ya da septisemi şeklinde olur; Sonuçta tromboembolik olaylara, malnütrisyona, ameliyat yarasının açılmasına ve damar anastomozu varsa bunun patlamasına neden olabilir. En sık postoperatif sepsis görülen ameliyatlar, gastrointestinal kanal ve jenitoüriner kanal gibi doğal olarak bakteri florası bulunan yerlerde yapılanlardır. Cerrahi girişimlerle ilgili kemoprofilaksinin örnekleri Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde gösterilmiştir (bkz. s. 570–72)

Perioperatif profilaksinin hedefi, infeksiyon yapma olasılığı en fazla olan bakteri türlerini yoketmek veya sayılarını infeksiyon oluşturmaları için gereken kritik düzeyin altına düşürmektir; potansiyel patojenlerin hepsini eradike etmek mutlaka gerekmez. Bu tür profilakside tercih edilen ilaçlar birinci kuşaktaki parenteral sefalosporinlerdir. Bunlar arasında eliminasyon yarılanma ömrü uzun olan ve injeksiyon yerinde daha az ağrı yapan sefazolin, diğerlerine tercih edilir. Kolorektal cerrahide ve apendektomide barsak anaeroblarına (*Bacteroides fragilis* dahil) karşı da etkili olan sefoksitin tercih edilir. İkinci kuşak sefalosporinlerin cerrahi profilakside birincilere göre bir üstünlüğü yoktur. Üçüncü kuşak sefalosporinler ise, pahalı olmalarından dolayı ve ağır infeksiyonlarda potansiyel önemlerinin fazla olması nedeniyle rezerv olarak tutulması gerekir ve bu ilaçlara karşı direnç oluşmasını önlemek amacıyla profilaksi için kullanılmaları tavsiye edilmez.

Perioperatif profilakside kemoterapötik ilacın ilk dozu olguların çoğunda hasta ameliyathaneye giderken veya anesteziye başlarken (indüksiyon sırasında) i.v. verilir; genellikle tek doz yeterlidir; bazen ameliyat bittikten sonra ikinci doz uygulanır. Preoperatif uygulamanın amacı, ameliyat sırasında bakteri yayılması olduğunda dokularda ve kanda yeterli derecede yüksek konsantrasyonda kemoterapötik bulundurmak ve bakterilerin yerleşip gelişmelerinin önüne geçmektedir.

Kontaminasyon olasılığı düşük bulunan (temiz) cerrahi girişimlerde kemoprofilaksi genellikle gereksizdir; ancak bu tür girişimlerde postoperatif infeksiyon riski düşük olmakla beraber, meydana geldiği takdirde yaşamsal tehlike yaratacaksa kemoprofilaksi yapılır (örneğin prostetik materyel implantasyonu, iskemik bacak amputasyonu ve kalp cerrahisi gibi). Kolorektal rezeksiyondan önceki gün, kalın barsak mikroflorasını azaltmak için ağızdan kemoterapötik ilaç verilmesi özel bir kemoprofilaksi şekli veya **preoperatif hazırlık** sayılır.

Abdominal viskusların (gastrointestinal kanal gibi) perforasyonu, açık kırık ve insan veya hayvan ısırığı gibi durumlarda infeksiyon gelişmesi olasılığı yüksektir. Bu durumlarda antibakteriyel ilaç uygulanması gerekir; ancak bu uygulama profilaksi değil, tedavi sayılır ve ameliyattan veya olaydan sonra günlerce sürdürülür.

Profilaksinin yararının kanıtlanamadığı durumlar: Aşağıdaki durumlarda kemoprofilaksinin belirgin şekilde başarılı olduğu gösterilmemiştir ve yapılması tavsiye edilmez: 1. Kalp kateterizasyonu, gastrointestinal endoskopi, torasentez, basit laserasyonların onarımı ve ayaktan tedavi edilen yanıklar. 2. Akut glomerülonefritin tekrar oluşmasının önlenmesi. 3. Üst solunum yollarının viral infeksiyonlarında sekonder pnömoninin önlenmesi. 4. Kronik bronşitte akut alevlenmelerin önlenmesi. 5. Koma, solunum yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği dahil, çeşitli ciddi tıbbi durumlarda pnömoni ve septik komplikasyonların önlenmesi. 6. Doğal veya iyatrojenik immün yetmezliği olan hastaların infeksiyona karşı korunması (yetmezlik durumunun kısa süreli olması ve hastanın kesin izolasyonunu sağlayan steril oda gibi olanakların bulunması hariç).

ANTİMİKROBİK İLAÇLARIN VERİLİŞ YOLLARI, DOZLARI VE TEDAVİ SÜRELERİ

Tuttukları organ sistemlerine göre sınıflandırılmış başlıca infeksiyon hastalıklarında antimikrobik ilaçlarla tedavi özet olarak Tablo 16.3'te gösterilmiştir.

Antimikrobik ilaçların bazıları hem oral ve hem de parenteral verilebilirler. Diğer bazıları ise sadece veya genellikle parenteral verilir (aminoglikozidler, bazı sefalosporinler ve penisilin G gibi). Az sayıda ilacın ise, sadece oral yoldan verilmeye özgü müstahzarları vardır.

Ağır infeksiyonlarda veya immün yetmezliği olan hastaların ağır veya orta derecedeki infeksiyonlarında parenteral yol ve parenteral verilebilen ilaç tercih edilir. Antimikrobik ilaçların çoğu ağızdan kısmen absorbe edilirler ve absorpsiyon dereceleri değişkenlik gösterir; bunun bir istisnası bu yoldan tam absorbe edilen kloramfenikol ve bazı fluorokinolonlardır. Parenteral veriliş i.m. veya i.v. olarak yapılır. İntravenöz uygulama genellikle i.v. infüzyon şeklinde yapılır. Günde 6 kez veya daha sık injeksiyon gerekiyorsa i.m. uygulama yerine **i.v. infüzyon** tercih edilir. Seçilmiş bazı ilaçların ve bu arada antimikrobik ilaçların her birinin i.v. infüzyonla verilişiyle ilgili pratik tavsiyeler için Kayaalp (2011)'ye başvurulabilir (bkz. Ek 2). İnfeksiyonun ağır dönemi geçtikten sonra oral uygulamaya başlanabilir.

Penisilinler ve sefalosporinler gibi sık kullanılan antibiyotiklerin **terapötik indeksi** geniştir ve bunlar erişkinlerde vücut ağırlığına bakılmaksızın standart dozlarda uygulanabilirler. Buna karşılık aminoglikozidler gibi bazı ilaçların terapötik dozu toksik dozlarına yakındır ve bunlar hastanın vücut ağırlığının kilogramı başına belirli dozda (örneğin gentamisin günde 5 mg/kg dozunda) verilirler.

TABLO 16.5
İnfeksiyona yatkınlık yaratan belirli hastalık durumlarında yapılan profilaksi örnekleri
(Kayaalp 2011'den yararlanılarak hazırlanmıştır.)

Primer hastalık	Önlenilecek infeksiyon	İlaç, alternatifler ve dozlam
Konjenital, romatik ve diğer nedenlere bağlı kalp kapakçığı hastalıkları, prostetik kalp kapakçığı takılmış olması, sistemik–pülmoner şant, hipertrofik kardiyomyopati (sekonder profilaksi)	Endokardit	Dental işlemlerden önce endokardite karşı antibakteriyel profilaksi tavsiye edilmemektedir. Alt ve üst solunum yolu (kulak, burun ve boğaz işlemleri ve bronkoskopi dahil), jenitoüriner sistem (ürolojik, jinekolojik ve doğum işlemleri dahil) ve alt ve üst gastrointestinal kanal işlemleri sırasında bakteriyemi olabilir, fakat bu işlemlerle endokardit gelişmesi arasında net bir ilişki bulunmamaktadır. Ancak girişim yapılacak bölgede infeksiyon varsa hasta endokardite yol açması olası organizmaları da içine alan uygun bir antimikrobik ilaçla tedavi edilmeden önce işlem yapılmamalıdır (Ayrıntılı bilgi için bkz. Kayaalp 2011, sayfa 359).
Romatik ateş (sekonder profilaksi)	Nüksün önlenilmesi (Grup A strep. infeksiyonu)	Penisilin V, 250 mg günde 2 kez veya sulfadiazin 1 g günde 1 kez (çocuklarda 0.5 g) sürekli Benzatin–penisilin G, 1.2 milyon Ü im, 4 haftada bir
Lenfödem	Selülit (Grup A strep.'e bağlı)	Benzatin–penisilin G, 1.2 milyon Ü im, 4 haftada bir.
Splenektomili çocuk veya ergen (fonksiyonel olarak asplenik sayılan orak hücre hastalığı dahil)	Pnömokokal pnömoni (pnömokok aşısı da vardır)	1) Penisilin V, 250 mg (çocuklarda 125 mg) po bid 2) Amoksisilin, günde 20 mg/ kg po x uzun süre (veya ampisilin 25–50 mg/kg), (H. influenzae'ye karşı da koruma gerekiyorsa) 3) Benzatin–penisilin G, 1.2 milyon Ü im, 4 haftada bir
Lösemi indüksiyon tedavisi sırasında uygulama	Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Funguslar, Stafilokoklar	Gentamisin, + Vankomisin + Nistatin veya Amfoterisin B

Ağır infeksiyonlarda maksimal dozun kullanılması gerekir ve ilaç hangi yoldan verilirse verilsin, etkin kan düzeyine çabuk erişilmesi için başlangıçta **yükleme dozunda** verilmesi gerekir. Böbrek ve karaciğer bozukluğuna bağlı olarak dozun ayarlanmasına aşağıda ayrı bir bölümde değinilmiştir. **Ciddi alerjik reaksiyon durumunda**, yapıca farklı alternatif ilaca geçilmesi gerekir. Antimikrobik ilaçların çoğunun **yapıca farklı alternatifi** vardır ve bunların neler olduğu iyi bilinmelidir.

İlke olarak, tedavi; infeksiyon etkeninin **eradikasyonuna** olanak verecek kadar uzun olmalı, fakat direnç oluşumunun teşvik edilmemesi için bu süre gerekenden daha uzun olmamalıdır. Belirli bazı infeksiyon hastalıklarında tavsiye edilen **tedavi süreleri** Kitabın 10. Baskısında gösterilmiştir. (bkz. Tablo 16.5)

Antibakteriyel parenteral müstahzarlarda ilaç, viyal (flakon) içinde genellikle kuru toz halinde bulunur ve kullanılmadan önce viyal içinde sulandırılarak süspansiyon veya solüsyon haline getirilir. Sulu ortamda bu ilaçların çoğu stabil değildir ve antibakteriyel etkinliklerini giderek yitirirler. Viyal içindeki ilaç solüsyonu (fakat süspansiyonu değil) i.v. infüzyon için % 0.9'luk sodyum klorür solüsyonuna veya % 5'lik dekstroz (glukoz) solüsyonuna ya da başka bir fizyolojik parenteral sıvıya katılır. Sıvının bileşimi ve sıvı içindeki ilaç konsantrasyonu ilacın bozunma hızını etkiler. Sulandırılmış antibiyotiklerin oda temperatüründe ve buzdolabında (0–5°C) saklanma süreleri Kitabın 3. Baskısının 1. Cildinde gösterilmiştir (bkz. s.508). Parenteral sıvılar içinde verilecek ilaçların bu sıvıların bileşenleriyle ve bu sıvılar içinde birbirleriyle geçimsizliği ("incompatibility") için Kayaalp (2011)'de Tablo 2. "İntravenöz eklentiler" kısmına bakılabilir.

ELİMİNASYON ORGANLARININ YETMEZLİĞİ DURUMUNDA ANTİBAKTERİYEL İLAÇ KULLANILIŞI

Antibakteriyel ilaçların çoğu böbreklerden itrah suretiyle elimine edilirler. Primer böbrek hastalığına bağlı olarak veya kronik idrar yolu infeksiyonu sonucu böbrek yetmezliği oluşmuş hastalarda bu tür ilaçlar sorun yaratabilirler. Bu nedenlerle antibakteriyel ilaçlarla tedavi yaparken böbrek fonksiyonlarının gözönünde tutulması özel bir önem arzeder.

Kemoterapötikler, eliminasyonlarında böbrekten itrahın katkısına ve nefrotoksik etkilerinin derecesine göre üç grupta toplanabilirler: **(i) Eliminasyonları büyük kısmı itibariyle karaciğerden olan ve böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerekmeyen ilaçlar:** Bunlar arasında kloramfenikol, eritromisinler, linkomisin, klindamisin, rifampin, sefalotin ve sefoperazon, izoniazid (hızlı asetilleyicilerde), sulfadimidin, pefloksasin ve tetrasiklinlerden doksisiklin ile minosiklin ve penilisinlerden kloksasilin, dikloksasilin ve nafsilin bulunur. (ii) **Eliminasyonları büyük kısmı itibariyle böbreklerden itrah şeklinde olan, fakat nefrotoksik etkisi olmayan veya düşük olan ilaçlar:** Bu ilaçlar iki alt–gruba ayrılırlar. Şöyle ki bir kısmının sadece ağır böbrek yetmezliği olgularında dozlarının ayarlanması gerekir. Bunlar : penisilin G, amoksisilin, ampisilin, linkomisin, izoniazid (yavaş asetilleyicilerde), ofloksasin, etambutol, ko–trimoksazol'dur. İkinci alt–grupta olan ilaçların böbrek yetmezliği olan bütün olgularda, yetmezliğin derecesi ile orantılı bir şekilde dozunun ayarlanması gerekir. Bu ilaçlar şunlardır : karbenisilin, tikarsilin, sefazolin, moksalaktam, polimiksin B, kolistin, vankomisin ve flusitozin. **(iii) Eliminasyonları büyük**

TABLO 16.6
Cerrahi girişimler ve tıbbi girişimsel prosedürler (işlemler) ile ilgili profilaksi
(kısmen Kayaalp, 2011'den yararlanılarak hazırlanmıştır.)

İnfeksiyon	Profilaktik ilaç, alternatifleri ve dozlam
Gastrointestinal girişimlerde infeksiyonun önlenmesi	
Mide ve özofagus karsinomu ameliyatları[1]	Tek doz[2] İV gentamisin ya da İV sefuroksim ya da İV koamiklosiklav Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* riski varsa İV teikoplanin[3] eklenmelidir.
Açık safra cerrahisi	Tek doz[2] İV sefuroksim + IV metronidazol[4] ya da İV gentamisin + İV metronidazol[4] Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* riski varsa İV teikoplanin[3] eklenmelidir.
Karsinom nedeniyle kolon ve rektum rezeksiyonunda ve inflamatuvar barsak hastalığında yapılan rezeksiyonlarda ve apendisektomide	Tek doz[2] İV gentamisin + IV metronidazol[4] ya da İV sefuroksim + İV metronidazol[4] ya da İV koamoksiklav tek başına Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* riski varsa İV teikoplanin[3] eklenmelidir.
Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografide	Tek doz[2] İV gentamisin ya da oral veya İV siprofloksasin Pankreas psödokisti, immün yetmezlik, karaciğer transplantasyon öyküsü, ya da tam olmayan safra drenajı riski varsa profilaksi tavsiye edilir
Perkütan endoskopik gastrostomi ya da jejunostomi[5]	Tek doz[2] İV koamiklosiklav ya da İV sefuroksim Penisilin ya da sefalosporinlere alerji öyküsü, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* riski varsa tek doz[1] İV teikoplanin[3] kullanılmalıdır.
Yüksek bacak ampütasyonlarında ya da majör travmanın ardından gazlı gangrenin önlenmesi	5 gün boyunca 6 saatte bir 300-600 mg parenteral benzilpenisilin ya da penisilin alerjisi varsa 8 saatte bir 400-500 mg metronidazol[4]
Ortopedik cerrahide infeksiyonun önlenmesi	
Kalça ve diz dahil eklem replasmanı	Tek doz[2] İV sefuroksim tek başına ya da İV flukloksasilin + İV gentamisin Penisilin ya da sefalosporinlere alerji öyküsü, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* riski varsa tek doz İV teikoplanin[3] + İV gentamisin kullanılmalıdır.
Kapalı kırıklar	Tek doz[2] İV sefuroksim ya da İV flukloksasilin Penisilin ya da sefalosporinlere alerji öyküsü, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* riski varsa tek doz İV teikoplanin[3] kullanılmalıdır.
Açık kırıklar	İV koamiklosiklav ya da İV sefuroksim (penisilin ya da sefalosporinlere alerji öyküsü varsa İV klindamisin) Profilaksi yaralanmanın ilk 3 saatinde başlanmalıdır ve yumuşak dokunun kapanmasına kadar (maksimum 72 saat) devam etmelidir; ilk debridman sırasında da tek doz[2] İV sefuroksim + İV gentamisin ya da İV koamiklosiklav + İV gentamisin ya da penisilin ya da sefalosporinlere alerji öyküsü varsa İV klindamisin + İV gentamisin kullanılmalıdır. İskelet stabilizasyonu ve kesin yumuşak doku kapanması sırasında1 tek doz İV gentamisin + İV teikoplanin[3] kullanılır.
Ürolojik girişimlerde infeksiyonun önlenmesi	
Transrektal prostat biyopsisi	Tek doz[2] oral siprofloksasin + oral metronidazol[4] ya da İV gentamisin + İV metronidazol[4]
Transüretral prostat rezeksiyonu	Tek doz[2] oral siprofloksasin ya da İV gentamisin ya da İV sefuroksim
Obstretrik ve jinekolojik cerrahide infeksiyonun önlenmesi	
Sezaryen ameliyatı	Göbek kordonuna kıskaç konduktan sonra hemen tek doz İV sefuroksim verilir Umblikal kord klemplendikten hemen sonra verilir; penisilin ya da sefalosporinlere alerji öyküsü varsa İV klindamisin
Histerektomide	Tek doz[2] İV sefuroksim + İV metronidazol[4] ya da İV gentamisin + İV metronidazol[4] ya da tek başına İV koamoksiklav
Gebeliğe son vermede	Tek doz[2] oral metronidazol[4] Genital klamidya infeksiyonu dışlanamıyorsa ameliyattan sonra doksisiklinverilir.
Kardiyojik işlemlerde infeksiyonun önlenmesi	
Kalp pili takılması	Tek doz[2] tek başına İV sefuroksim ya da İV flukloksasilin + İV gentamisin ya da İV teikoplanin[3] + İV gentamisin Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* riski varsa tek doz İV teikoplanin[3] + İV sefuroksim ya da İV teikoplanin[3] + İV gentamisin kullanılmalıdır.
Vasküler cerrahide infeksiyonun önlenmesi	Karın, pelvis ve bacak rekonstriktif arter cerrahisi Tek doz[2] tek başına İV sefuroksim ya da İV flukloksasilin + İV gentamisin Diyabet, gangren ya da amputasyonu da içeren anaerobik infeksiyon riskinin olan hastalarda İV metronidazol[4] eklenir. Penisilin ya da sefalosporinlere alerji öyküsü, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* riski varsa tek doz İV teikoplanin[3] + İV gentamisin kullanılmalıdır.

1.İntravenöz antibakteriyel profilaksi işlemden 30 dakika önce uygulanmalıdır.

2.İşlem uzarsa ya da aşırı kan kaybı varsa cerrahi sırasında ya da sonrasında ek antibiyotik dozuna gerek olabilir.

3.Teikoplanin önerilen yerde vankomisin de kullanılabilir.

4.Alternatif uygulama şekli olarak metronidazol süpozituar da verilebilir; bu durumda yeterli emilimin sağlanması için işlemden 2 saat önce uygulanmalıdır.

5.Eritromisin önerildiği yerde diğer bir makrolid (örn. azitromisin ya da klaritromisin) kullanılabilir.

6.Profilaksi alacak olanlarla ilgili daha fazla detay için yerel tüberküloz ya da bulaşıcı hastalalıklar birimleri ile iletişime geçilmelidir.

kısmı itibariyle böbreklerden itrah şeklinde olan fazla nefrotoksik ilaçlar: Bunlar aminoglikozidler (gentamisin, kanamisin, streptomisin vb.), yukarıda sayılan iki ilaç dışında kalan tetrasiklinler (tetrasiklin ve oksitetrasiklin gibi), nitrofurantoin, sefaloridin, metenamin, uzun etkili sulfonamidler ve para–aminosalisilik asid'dir. Böbrek yetmezliğinde aminoglikozidler için göreceli bir kontrindikasyon vardır; diğer ilaçlar genelde seyrek kullanılan ilaçlardır ve böbrek yetmezliği olanlarda kullanılması tavsiye edilmez.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda antibakteriyel tedavi yapılırken, birinci ve ikinci gruptaki ilaçlar tercih edilirler. Bunlardan birinci grupta olanların **dozunu değiştirmeye gerek yoktur.** İkinci grupta olanların dozları, böbrek yetmezliğinin göstergesi sayılan, hastanın üremi düzeyine ve daha iyisi **kreatinin klerens** değerindeki azalmaya göre azaltılır. Hastanın serum kreatinin konsantrasyonuna bakarak kreatinin klerensinin hesaplanması 6. Konunun sonunda gösterilen şekilde yapılır.

Böbrek yetmezliği hastalarında doz azaltılması, ya bir kezlik alışıldık **dozun azaltılması** şeklinde yapılır veya ona dokunmaksızın **doz intervalinin uzatılması** şeklinde yapılır. Doz azaltılırken ilacın ilk dozunun azaltılmasına gerek yoktur; azaltma **ikinci ve daha sonraki dozlarda** yapılır. Bir kezlik dozun azaltılması için pratik bir yaklaşım, hastanın kreatinin klerens (ml/dak) değerini, normal değerin yüzdesi imiş gibi kabul etme esasına dayanır. Örneğin hastanın kreatinin klerensi 40 ml/dak ise hastanın böbrek fonksiyonu normalin %40'i olarak kabul edilir. Bu yaklaşımdan hareketle ilacın normal kimsedeki dozunun o kadarlık yüzdesine eşit olan kısmı hastaya uygulanacak dozu verir. Örneğin normal dozu 100 mg olan bir ilacın yukarıda belirtilen hastadaki dozu 40 mg'dir. Doz aralığının uzatılması suretiyle doz ayarlaması yapmak için 6. Konunun sonundaki formülden yararlanılır. İşlemi basitleştirmek için bu formüldeki normal % K değeri yerine % 100, hastadaki % K değeri yerine de yukarıda belirtilen yaklaşımla bulunan yüzde değeri yazılır. Bu basitleştirilmiş kurala göre, önceki örnekte belirtilen hastada (% K=% 40) doz intervali normal kimsedeki intervalin 100: 40 = 2.5 katı kadar olacaktır. Üçüncü gruptaki ilaçlardan aminoglikozidleri, mecbur kalmadıkça böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanmamak gerekir. Bu gruptaki ilaçlar böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda nefrotoksik etkileri sonucu ilaca bağlı yetmezlik oluşturabilirler veya daha önceden yetmezlik varsa bunu ağırlaştırabilirler. Ayrıca, yukarıdaki gruplara girmeyen, böbrek dışındaki yollardan elimine edilen ve güçlü nefrotoksik etkiye sahip olan amfoterisin B adlı antibiyotik ilaç vardır. Bu ilacın kullanılış yönünden durumu üçüncü gruptakilere benzer.

Anefrik diye nitelendirilebilen ve **hemodiyalizle yaşatılan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda,** ilaç her bir hemodiyalizin bitiminden hemen sonra verilir. Bu hastalarda hemodiyaliz genellikle 72–96 saatlik aralarla yapıldığı için ilacın mutad dozunun her bir hemodiyaliz seansından sonra verilmesi 72–96 saatlik bir intervalle yapılan bir uygulama demektir. Aminoglikozidler ve penisilinlerin çoğu gibi böbreklerden itrah suretiyle elimine edilen ve vücutta pek metabolize edilmeyen ilaçlar için böyle bir uygulama ekseriya yeterli olabilir; karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilen ilaçlar için ise yeterli olmaz, bunların arada da verilmeleri gerekir. Anefrik hastalarda ilaç dozlarının yeterliliğini saptama bakımından **ilacın serum düzeyinin izlenmesi (TDM, terapötik ilaç izleme)** büyük önem arzeder.

Böbrek hastalarında **karaciğer bozukluğu** da varsa ilaç dozu daha da azaltılmalıdır. Karaciğer sirozu, kronik hepatit ve daha ufak bir ölçüde olmak üzere infeksiyoz hepatit gibi karaciğer fonksiyon yetmezliğine yol açan durumlarda birinci gruptaki ilaçlar vücutta kolayca birikebilirler. Böyle durumlarda antibakteriyel ilaç olarak ikinci gruptan bir ilaç tercih edilmelidir; onlar etkisizse birinci gruptan etkili bir ilaç azaltılmış dozda ve hasta yakından izlenerek kullanılabilir. Ancak rifampisin ve izoniazid'in karaciğer hastalarında kullanılmaması gerekir. Eritromisinin eskiden kullanılan estolat esteri hepatotoksisitesi nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Kronik karaciğer hastalığı ve obstrüktif sarılık durumlarında, ampisilin, nafsilin, tetrasiklinler ve rifampisin gibi önemli ölçüde safra içinde itrah edilen ilaçların safradaki konsantrasyonları düşer; aynı zamanda safra yolları infeksiyonu varsa bu duruma karşı etkinlikleri azalır.

Şok halinde ve karaciğerden ve özellikle böbreklerden geçen kan akımı azalmış olduğundan ilaçların bu organlardan eliminasyonu azalmıştır. Bu durumun şoklu hastalarda (örneğin gram-negatif infeksiyonlarda görece sık görülebilen septik şokta) yapılacak antibakteriyel tedavi sırasında hatırda tutulması gerekir.

17. Konu
BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER I: PENİSİLİNLER

Murat Akova ve S. Oğuz Kayaalp

Beta-laktam Antibiyotiklerin Kimyası Hakkında Genel bilgiler • Penisilinler • Penisilinlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması • Antibakteriyel Etki Mekanizmaları ve Spektrumları • Penisilinlere Direnç • Farmakokinetik Özellikleri • Penisilin Türleri • 1. Penisilin G ve Depo Türevleri • 2. Aside-dayanıklı Penisilinler • 3. Beta-laktamazlara-dayanıklı Penisilinler • 4. Geniş Spektrumlu Penisilinler • 5. Antipsödomonal Penisilinler • Beta-Laktamaz İnhibitörleri ve Penisilinlerle Kombine Preparatları • Penisilinlerin Kullanılışı • Tedavi için Kullanışları • Profilaksi için Kullanılışları • Penisilinlerin Yan Etkileri • Müstahzar Örnekleri •

Beta–Laktam Antibiyotikler

Genel Bilgiler

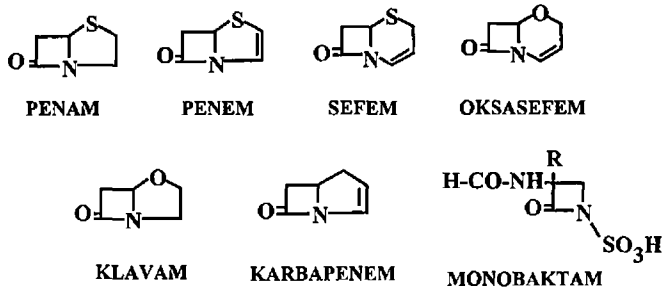
Yapısında biri azot, üçü karbon olan dört üyeli heterosiklik beta-laktam halkası içeren antibiyotiklere beta-laktam antibiyotikler veya kısaca beta-laktamlar adı verilir. Beta-laktam halkası. Beta-laktam antibiyotiklerin 5 grubu Tablo 17.1'de gösterilmiştir.

TABLO 1

Beta–laktam antibiyotiklerin sınıflandırılması

I. PENİSİLİNLER	III. KARBAPENEMLER
II.SEFALOSPORİNLER	IV. MONOBAKTAMLAR
V. BETA–LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİ	

Bunlardan monobaktamlar hariç diğerlerinde molekülün çekirdeği bisiklik yapı gösterir ve beta-laktam halkası, beş veya altı üyeli ikinci bir halka ile kaynaşmıştır . İkinci halka karbapenemler hariç heterosikliktir. Karbapenemlerde 5 üyeli ikinci halkada penisilin ve sefalosporin molekülünde yer alan sülfür atomu yerine bir karbon atomu bulunur. Monobaktamlarda beta-laktam halkası tek başına bulunur. Her bir grupta molekülün bisiklik veya monosiklik olan çekirdeğine çeşitli alifatik ve siklik yan zincirler bağlanarak elde edilen ve farklı özellikler gösteren çeşitli üyeler bulunur. Monobaktam grubu içinde günümüzde klinikte kullanılan bir antibiyotik varken, karbapenem türevleri içinde günümüzde kullanımda olan toplam 4 antibiyotik mevcuttur. Beta-laktamaz inhibitörlerinin antibakteriyel etkinliği sulbaktam için bazı istisnalar hariç çok zayıftır veya hiç yoktur; bunlar genellikle, uygun bir beta-laktamla kombine halde kullanılır. Beta-laktam antibiyotiklerin çeşitli türlerinin molekülünün temel kısmını teşkil eden, çekirdek kısmı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 17.1. Beta-laktam antibiyotiklerin moleküllerindeki temel yapılar (çekirdek moleküller). Penisilinler, **penam** sefalosporinlerin çoğu, **sefem** ve bazıları oksasefem, klavulanik asid **klavam** türevidirler. Daha yeni beta-laktamlar olan imipenem, **karbapenem**'den, aztreonam, **monobaktam**'dan türemişlerdir. Halen klinik kullanımda olan penem türevi bir ilaç yoktur.

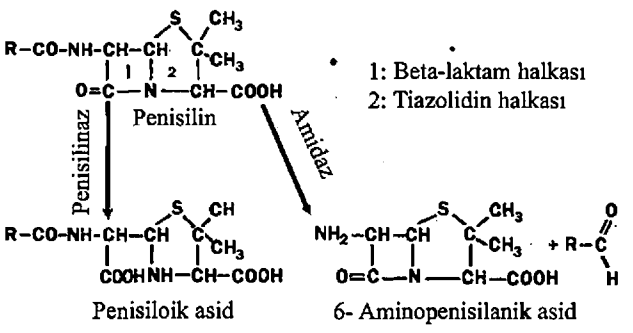
Penisilinler

Penisilinler, güçlü bakterisidal etkileri yanında toksisiteleri görece düşük olan ve sık kullanılan doğal veya yarısentetik antibiyotiklerdir. İlk bulunan ve kısa aralıklarla yeni türevlerinin tıbbi kullanıma sunulması nedeniyle en hızlı gelişme göstermiş olan antibiyotik grubunu oluştururlar. Birçok infeksiyon türünde en tercih edilen ilaçlardır. Başta *Penicillium notatum* ve *P. chrysogenum* olmak üzere çeşitli *Penicillium* (yeşil renkli küf mantarları) türlerinden ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilirler. Penisilin adı, *Penicillium* türlerinin antibakteriyel etkisini ilk kez bulan Fleming tarafından bu bakterinin kültürlerinde varlığı gösterilen, ancak kimyaca ne olduğu o zaman için bilinmeyen etkin madde veya maddeler için 1929'da kullanılmıştır. Kültür ortamına, özel substratlar (prekürsörler) katarak doğal olarak üretilen çeşitli penisilin türlerinden sadece iki tanesi, penisilin G (benzilpenisilin) ve penisilin V (fenoksimetilpenisilin) klinikte kullanılmaya elverişli olarak değerlerini korumuşlardır; diğerleri klinik kullanıma girmemiştir.

Doğal penisilinleri, onların çeşitli sakıncalarını düzelten **yarı-sentetik** penisilinlerin geliştirilmesi izlemiştir. Yarı-sentetik penisilinler, ya doğal penisilin'in yapısını çeşitli kimyasal işlemlerle değiştirmek suretiyle ya da, çoğu zaman olduğu gibi, penisilin molekülünde ana iskeleti oluşturan **6- aminopenisilanik asid (6 - APA)** endüstri çapındaki sıvı kültür ortamlarında üretildikten sonra bu moleküle, uygun bir yan zincir eklemek suretiyle elde edilirler. 1957'de Chain ve diğerleri tarafından 6-APA'nın *Penicillium chrisogenum*'dan büyük miktarda üretimine olanak veren yöntemler geliştirilmiştir. Bu buluş yarı-sentetik penisilinlerin endüstriyel ölçüde sentezine hız katmıştır. **Başlıca gelişmeler,** kronolojik sıraya göre aşağıdaki yönlerde olmuştur: (i) Aside-dayanıklı (ağızdan alınabilen) penisilinlerin yapılması, (ii) Beta-laktamazlara dayanıklı

penisilinlerin yapılması, (iii) Antibakteriyel spektrumu daha geniş olan, gram-negatif basilleri de etkileyen ampisilin ve benzeri ilaçların, daha sonra *Pseudomonas aeruginosa* ve Proteus türlerini de spektrumu içine alan karboksipenisilinlerin (karbenisilin ve benzerleri), üreidopenisilinlerin (mezlosilin ve benzerleri) ve piperazin penisilinlerin yapılması, (iv) Beta-laktamazları inhibe eden ve ampisilin, amoksisilin ve diğer bazı penisilinler veya sefalosorinlerle kombine edilerek kullanılan beta-laktamların yapılması (beta-laktamaz inhibitörü klavulanik asid, sulbaktam ve tazobaktam gibi).

Kimyasal özellikleri: Bütün penisilinlerde temel yapı 6-APA'dır. 6-APA bir tiazolidin halkası ile buna bağlı dörtlü bir beta-laktam halkasından oluşur. Tiazolidin halkasına bir karboksil (-COOH) ve beta-laktam halkasına bir amin (NH2) grubu bağlanmıştır. Penisilinlerin pek çoğunda karboksil grubu serbesttir, dolayısıyla penisilinler asidik bileşiklerdir. Çeşitli yarı-sentetik penisilinler, beta-laktam halkasının amino grubuna, amid oluşturacak şekilde asidik radikallerin (yan zincirlerin) takılması sonucu oluşmuşlardır; örneğin **penisilin G**'de radikal benzilasetik asiddir ve bu penisilin türevine **benzilpenisilin** adı da verilir. Radikalin türüne göre penisilinlerin antibakteriyel özellikleri önemli farklar gösterir. Antibakteriyel etki için 6-APA halkasının bütünlüğünü koruması gerekir. Eğer 6-APA'nın beta-laktam halkası, **beta-laktamazlar** adı verilen enzimler tarafından açılırsa bu maddeden **penisiloik asid** meydana gelir; böylece penisilinler, adı geçen bakteriyel enzimler tarafından kendilerine uyan **penisiloik asid türevlerine** yıkılırlar. Bu maddeler antibakteriyel etki göstermezler, fakat vücutta hapten rolü oynarlar; plazma ve doku proteinleriyle birleşmeleri sonucu antijen özelliği kazanırlar. Penisiloik asid türevleri, penisilinler'e karşı vücutta antikor oluşmasının ve buna bağlı olarak alerjik reaksiyon meydana gelmesinin baş sorumlusudur. Penisiloik asidin bazı peptidlerle yaptığı bileşikler (örneğin penisiloilpolilizin), cilt testi materyeli olarak kullanılır. **Asid ortam** veya bazı bakterilerin salgıladığı **amidazlar** penisilin molekülündeki amid bağını koparır; sonuçta 6-APA, kendisine bağlı asidik yan zincirlerle birlikte serbest hale geçer. Penisilinlerde 6-APA'nın serbest karboksil grubu genellikle K^+ veya Na^+ ile tuz oluşturmuştur. Potasyum penisilin G'nin bir milyon ünitesi 1.7 mEq K+ içerir. Sodyum penisilin G'nin bir milyon ünitesinin sodyum içeriği de yaklaşık olarak bu değere eşittir. Prokain-penisilin G'de bu grup prokain ile tuz oluşturmuştur. Benzatin-penisilin G'de ise iki molekül penisilin G, karboksil gruplarıyla bir molekül benzatin (dibenziletilendiamin)'e amid oluşturmak suretiyle kovalent bağlanmıştır. Bu biçim bağlanma kuvvetlidir ve kopmaya daha dayanıklıdır. Bundan dolayı sonuncu madde, prokain-penisilin G'ye göre vücutta daha uzun bir süre etkisini sürdürür.



Şekil 17.2. Penisilinlerin penisilinaz (beta-laktamaz) ve amidazla sırasıyla 6–aminopenisilanik asid ve penisiloik asid türevlerine dönüşümü

Penisilinler kuru toz halinde, bozunmadan uzun süre kalabilirler; fakat sudaki solüsyonları oda sıcaklığında bozunur ve etkinliklerini kısa zamanda yitirirler; örneğin oda sıcaklığında tamponsuz penisilin G solüsyonu 24 saat, tamponlusu ise 72 saat saklanabilir. Bu nedenle, injeksiyonluk penisilin müstahzarları flakon (viyal) içinde kuru toz halinde bulunurlar; injekte edileceği zaman su ile karıştırılıp fazla bekletilmeden kullanılırlar. Sudaki penisilin solüsyonları veya süspansiyonları buz dolabında saklandıklarında bile, etkinlikleri genellikle 1 haftadan sonra önemli oranda azalır.

Penisilinlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması: Penisilinler, esas olarak beta-laktam halkasının amino grubu üzerindeki yan zincirin türüne göre aşağıdaki tiplere ayrılırlar: **(i) Benzilpenisilin (penisilin G), tuzları ve esterleri:** Yapısal özelliklerine yukarıda değinilmiştir. **(ii) Fenoksipenisilinler:** Benzilpenisilin gibi doğal olarak elde edilirler. Yan zincirleri, fenoksi grubudur; bu türevler midedeki aside-dayanıklı olduklarından ağızdan alınabilirler. Fenoksi grubunun -karbonu üzerindeki alkil grubu metil olan fenoksimetilpenisilin (penisilin V) bu grubun klinikte kullanılan tek üyesidir. **(iii) Stafilokokal beta-laktamazlara dayanıklı penisilinler:** Yan zincirleri, büyük birer aril grubu olan naftil veya halojenli izoksazolil grubu olan penisilin türevleridir. Bu gruplar, sterik engelleme nedeniyle, beta-laktam bağını esas olarak stafilokokların beta-laktamaz enzimlerine karşı korur. Bu grubu temsil eden moleküller metisilin, nafsilin ve izoksazolil penisilinler olan oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin'dir. **(iv) Aminopenisilinler:** Benzilpenisilinin yan zincirinin -karbonu üzerine amino grubu getirilmesi sonucu oluşan türevlerdir. Örnekleri ampisilin, amoksisilin ve ampisilin esterleri olan bakampisilin ve pivampisilin'dir Daha önceki tiplere göre daha geniş spektrumludurlar. **(v) Karboksipenisilinler:** Benzilpenisilin'in yan zincirinin -karbonu üzerine karboksil grubu getirilmesi sonucu oluşurlar. Antibakteriyel spektrumları, aminopenisilinlerinkinden daha geniştir. Örnekleri **karbenisilin, tikarsilin** ve karbenisilin'in indanil esteri olan **indanil karbenisilin (karindasilin)'dir. (vi) Asilüreidopenisilinler:** Ampisilin'in amino grubunun yerine asilüre grubunun gelmesiyle oluşurlar. Antibakteriyel spektrumları karboksipenisilinlerinkine benzer; onlara göre daha güçlü antipsödomonal etki gösterirler. Örnekleri **mezlosilin, piperasilin** ve **azlosilindir.** Piperasilin gerçek bir asilüreidopenisilin değildir; ampisilin ana-yapısının yan zinciri üzerinde piperazin grubu bulunur. Bu nedenle piperasilin'e piperazin penisilin adı da verilir. (vii) Diğer penisilinler: Bunlar arasında bir amidinopenisilin olan amdinosilin (mesilinam) ve temosilin bulunur.

Yukarıda belirtilen aminopenisilinler, karboksipenisilinler, asilüreidopenisilinler ve amidinopenisilinler, yan

zincirin fizikokimyasal özelliği nedeniyle, ilk üç tip penisilinlere göre daha hidrofilik bileşiklerdir. Bunların spektrumlarının geniş olmasının nedeni, bu fizikokimyasal özelliklerinden dolayı gram-negatif basiller üzerindeki etkilerinin güçlendirilmiş olmasıdır. Sözkonusu hidrofilik penisilinler, gram-negatif basillerin lipopolisakkaridlerden zengin dış duvarında yer alan porinlerden kolay geçerler ve bakteri hücresindeki etki yerleri olan periplazmik aralığa görece yüksek konsantrasyonda sokulabilirler.

Antibakteriyel etki mekanizmaları ve spektrumları

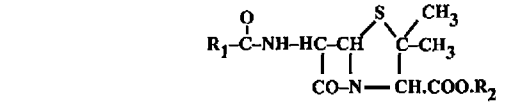
Penisilinler **bakterisidal** etki gösterirler. Duyarlı bakterilerin murein'den oluşan hücre duvarının: (i) sentezini, **transpeptidasyon** basamağında inhibe ederler ve (ii) hücre çeperinde bulunan ve murein'i parçalama potansiyeli bulunan **murein hidrolazlar** adı verilen **otolitik enzimleri** baskı altında tutan inhibitör faktörleri inaktive ederek otolizle hücre duvarının erimesine neden olurlar.

Murein, bir heteropolimerik bileşik olan lineer peptidoglikan moleküllerinin kısa peptid zincirleri (köprüleri) ile çapraz-bağlanması sonucu oluşan bir süperpolimerdir; gram-pozitif bakterilerde hücre duvarının enine kesitinde 50-100 sıra peptidoglikan molekülü bulunur; gram-negatif bakterilerde ise murein çok incedir ve bir veya bir kaç sıralı peptidoglikan molekülü katmanından oluşur. Penisilinler ve diğer beta-laktam antibiyotikler sitoplazmik membran üzerinde yerleşmiş olan **penisilin bağlayan protein (PBP)leri** inhibe ederler. Bakteriler yapısal olarak birbirine benzeyen dört tipte PBP oluştururlar. Elli kD'dan büyük molekül ağırlığına sahip PBP'ler transpepdidaz, daha küçük molekül ağırlıklı olanlar ise karboksipeptidaz olarak işlev görür ve bakteri hücresinin büyüme ve bölünmesi sırasında bakteri hücre duvarı oluşmasının terminal aşamalarında rol alırlar. Bakteri hücresinin yaşamsal fonksiyonları daha çok, yüksek molekül ağırlıklı PBP'ler (PBP 1a,1b,2 ve 3) ile ilişkilidir. Dolayısıyla, bu PBP'ler beta-laktam antibiyotiklerin antibakteriyel etki göstermeleri için gerekli başlıca hedefleri oluştururlar. Bu PBPlerin inhibisyonu bakteri hücresinin ölümüne neden olurken, diğer PBP'lerin (PBP 4, 5 ve 6) inhibisyonu bakteri hücresinin yaşamını etkilemez. Bazı stafilokok ve streptokok suşlarının otolizin taşımadıkları saptanmıştır. "Toleran" suşlar olarak adlandırılan bu bakteriler penisilinler tarafından inhibe edilebilirler, fakat öldürülemezler. Çoğalması duran bakterilerde hücre duvarı sentezi olmadığından, bu döneme girmiş bakteriler de penisilinler tarafından etkilenmezler.

Penisilinler **antibakteriyel spektrumlarına** göre başlıca dört grupta toplanırlar:

1) Doğal penisilinler: Bunlar arasında, yukarıda açıklandığı gibi, penisilin G ve fenoksimetilpenisilin (penisilin V) bulunur.

Bunlara duyarlı olan bakteri türleri Tablo 17.2'de gösterilmiştir. Grup A streptokoklar (*S. pyogenes*) penisiline yüksek derecede duyarlıdır. Bu suşlar içinde penisilin



R_1	Penisilin türü	R_2	Önemli özelliği
$C_6H_5-CH_2-$	Penisilin G (Benzil Penisilin)	Na^+ veya K^+	Duyarlı bakterilere en etkin olan
" "	Prokain Penisilin	Prokain	Uzun tesirli
" "	Benzatin Penisilin	Benzatin	" "
$C_6H_5-O-CH_2-$	Fenoksimetil penisilin	H^+,K^+ veya Ca^{++}	Aside dayanıklı
$C_6H_5-O-CH(CH_3)-$	Fenetisilin	K^+	" "
2,6-dimetoksifenil-CO-	Metisilin	Na^+	Beta-laktamaza dayanıklı
5-metil-3-fenilizoksazol-4-CO-	Oksasilin	Na^+	" "
2,6-diklorofenil-5-metil-3-izoksazol-4-CO-	Dikloksasilin	Na^+	Beta-laktamaza ve aside dayanıklı
$C_6H_5-CH(NH_2)-$	Ampisilin	a^+	Genişçe spektrumlu, beta-laktamaza dayanıksız
$NO-C_6H_5-CH(NH_2)-$	Amoksisilin (p-hidroksiampisilin)	Na^+	" "

Şekil 17.3. Aminopenisilanik asid çekirdeği, çeşitli penisilin türlerinin kimyasal yapıları ve önemli özellikleri.

TABLO 17.2.
Doğal penisilinlerin antimikrobiyal spektrumu

Gram (+) koklar
Streptococcus pyogenes
Viridans streptokoklar
S. pneumoniae
Enterokoklar*
• **Gram (-) koklar**
Neisseria meningitis
N. gonorrhoeae
• **Gram (+) basiller**
Bacillus anthracis
Corynebacterium diphteria
Listeria monocytogenes
• **Anaerob bakteriler**
Peptostreptokoklar
Actinomyces israelii
Clostridium perfringens ve diğer klostridialar (*C. difficile* hariç)
• **Diğerleri**
Erysipelothrix rhusiopathiae
Pasteurella multocida
Streptobacillus moniliformis
Spirillum minus
Treponema pallidum
Borrelia burgdorferi

* Dar spektrumlu penisilinlerden sadece penisilin G, enterokoklara (Strep. faecalis'e) etkilidir; diğerleri değildir.

direnci tanımlanmamıştır. Grup B streptokoklar duyarlı olmakla birlikte pensilinin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri önceki gruba kıyasla en az 10 kat daha yüksektir. Pnömokok suşları içinde penisilin direnci geçtiğimiz yıllarda tüm dünyada ciddi oranda artış göstermiştir. 2008 yılına dek geçerli olan kriterlere göre duyarlı kabul edilen pnömokoklar için penisilin MİK düzeyleri 0.1 g/ml'den daha düşük iken, orta düzeyde dirençli suşlar için bu değer 0.1-2 g/ml arasında, yüksek düzeyde dirençli suşlar içinse >2 g/ml olarak kabul edilmekte idi. Ancak 2008 yılında ABD'deki "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) tarafından pnömokokların penisilin duyarlılığına ilişkin yeni kriterler belirlenmiştir (Tablo 17.3). Bu sınıflama menenjite neden olan veya menenjit dışı hastalık yapan pnömokok suşlarında intravenöz yoldan verilen penisilin için, ek olarak menejit dışı hastalık suşlarında oral yoldan kullanılan penisilin için duyarlılık düzeylerine göre yapılmıştır. suşlarda intravenöz 2000'li yılların başından bu yana ülkemizde yapılan çalışmalarda izole edilen klinik olarak anlamlı pnömokok suşları arasında, yeni sınıflamada oral pensilinler için verilen orta düzeyde dirençli suşların (MİK 0,12-1) oranı %8-35 arasında değişirken, yüksek düzeyde dirençli suşlar (MİK ≥2) %0-4.2 arasında rapor edilmiştir. Çalışmaların büyük çoğunluğunda suşların menenjit veya diğer hastalık etkenleri olarak ayırdedilmemesinden ötürü yeni sınıflamaya göre dağılımı saptamak mümkün olmazken, rapor edilen suşların $MİK_{90}$ değerlerinin 1.0 mcg/ml düzeyinde olduğunu akılda tutmak gerekir. Bu verilere göre pnömokokların neden olduğu menenjit dışı ciddi infeksiyonların (örneğin pnömoni) tedavisinde, ülkemizde intravenöz penisilin türevlerinin hala güçlü bir tedavi olduğu ortaya çıkmaktadır.

Penisilin G ve V'ye duyarlığı azalmış olan gonokok suşlarının sayısındaki artış ciddi boyutlara ulaşmıştır. Ülkemizde bu rakamın %70'lere ulaştığına dair yayınlar mevcuttur.

Meningokoklar için belirlenen duyarlılık düzeyleri pnömokoklarda oral penisilinler için belirtilenlerle aynıdır. Meningokoklarda penisilin direnci değişik ülkelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin, Avrupa'da İspanya ve Romanya'da penisilin için MİK düzeyi 0.06-1 mcg/ml arasında olan suşların oranı >%50 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de ilkokul çocuklarında yapılan bir taşıyıcılık çalışmasında orta düzeyde (MİK 0.06-1 mcg/ml) direnç oranı %22,5 olarak rapor edilmiştir.

2) Antistafilokokal (penisilinaza dirençli) penisilinler*: *Staphylococcus* aureus'un beta-laktamaz (penisilinaz) üretmeyen suşlarına doğal penisilinlerin hepsi etkilidir; Beta-laktamaz üreten suşlara ise (metisiline-dirençli suşlar hariç), sadece beta-laktamazlara dayanıklı antistafilokokal penisilinler etkilidir. Bu nedenle, klinikte infeksiyona neden olan S. aureus suşlarının tamama yakını günümüzde penisilin G'ye dirençlidir. Bu gruptaki penisilinlerin streptokok, gonokok ve meningokoklara etkisi doğal penisilinlere kıyasla daha zayıf olup, enterokoklara karşı etki-

TABLO 17.3.
***Streptococcus pneumoniae* için eski ve yeni penisilin MİK duyarlılık değerlerinin kıyaslaması (CLSI, 2008)**

	Duyarlılık derecesi, MİK (mcg/ml)		
	Duyarlı	**Orta duyarlı**	**Dirençli**
Eski sınıflama (tüm hastalıklar ve tüm penisilin veriliş yolları için)	≤0.06	0.12-1	≥2
Yeni sınıflama (hastalıklara ve penisilin veriliş yoluna göre)			
Menenjit, iv penisilin	≤0.06	-	≥0.12
Menenjit dışı hastalık, iv penisilin	≤2	4	≥8
Menenjit dışı hastalık, oral penisilin	≤0.06	0.12-1	≥2

* Ayrıntılı bilgi için ayrıca bkz. 23.Konu.

Editörün Notu: Yan yatmış V şeklindeki belirli bir değere göre büyüklük/küçüklük işareti, İngilizce'de more than/less than ifadesi rakamın önüne geldiği için bu tablodaki gibi öne gelir. Türkçe'de 'den küçük ve 'den büyük ifadeleri rakamdan sonraya geldiğinden bu işaretler rakamdan sonraya gelmelidir ve bu kitapta çoğu yerde buna uyulmuştur.

sizdirler. Enterik gram-negatif basiller (*Escherichia coli* vd), *Haemophilus influenzae* ve anaerobik bakteriler üzerine de bu grup antibiyotiğin etkisi yoktur. Stafilokok suşları içinde metisiline direnç oranı özellikle hastanede gelişen infeksiyonlarda oldukça yüksek olup, ülkemizde bazı merkezlerde bu rakam %70-80'lere ulaşmış olarak rapor edilmiştir. Öte yandan son 5 yıl içinde gerek ABD'de gerekse Avrupa'da yapılan çok merkezli çalışmalarda hastane kökenli metisilen dirençli S. aureus (MRSA) oranlarında görece bir azalma rapor edilmektedir. Ülkemizde de bu verileri doğrulayan gözlemler rapor edilmiştir. Hastane infeksiyonuna neden olan koagülaz-üretmeyen stafilokok suşlarında metisilin direnci %90'lar civarındadır. Hastane dışında *S. aureus* ile infekte hastalarda giderek artan oranda metisiline dirençli suşlarla meydana gelen infeksiyon rapor edilmektedir. Bu tür suşlar tüm beta-laktam antibiyotiklere çapraz-direnç göstermekle birlikte, klindamisin, trimetoprim-sulfametoksazol ve tetrasiklinler gibi beta-laktam dışı antibiyotiklere duyarlılıklarını sürdürmektedirler. Bu suşlar özel bir genetik yapıya sahip olup, özellikle hastane dışında gelişen cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında, daha az oranda ise pnömoni olgularında etken olarak karşımıza çıkmaktadırar.

3) Geniş spektrumlu penisilinler: Bu gruptaki aminopenisilinler (amoksisilin ve ampisilin gibi) doğal penisilinlerin etkili olduğu bakterilere ilave olarak, *H. influenzae*, ve *Enterobacteriaceae* (enterik gram-negatifler) türü gram-negatif aerobik basillerin bir kısmına da etkilidirler. Bu gruptaki antibiyotiklerin listeria ve enterokoklara etkinliği penisilin G'den daha yüksektir.

Bu gruptaki penisilinler beta-laktamazlara dayanıksızdırlar. *E. coli* suşlarının büyük çoğunluğu, H.influenzae suşlarının %15-35'i ampisiline dirençlidir. *M. catarrhalis* suşlarının %90'dan fazlası ürettikleri beta-laktamazlar nedeniyle aminopenisilinlere dirençli hale gelmişlerdir. *Klebsiella* ve *Enterobacter* suşlarının da çoğu aminopenisilinlere dirençlidirler. Bu grup antibiyotikler *Helicobacter pylori*'ye karşı da etkilidir, ancak bu bakteride aminopenisilinlere primer direnç rapor edilmiştir. *Salmonella* ve *Shigella* suşlarında ise ciddi boyutta direnç söz konusudur.

4) Antipsödomonal penisilinler: Bunlar karboksipenisilinler (karbenisilin, tikarsilin) ve asilüreidopenisilinler (mezlosilin, piperasilin ve azlosilin)'dir. Bu antibiyotikler aminopenisilinlerin etkiledikleri bakteri türlerine **ek olarak aşağıdaki türlere de** etkilidirler :

Pseudomonas aeruginosa

İndol-pozitif Proteus türlerinden bazıları

Bacteroides fragilis suşlarının çoğu

Serratia türleri

Enterobacter türleri

Klebsiella (mezlosilin ve piperasilin etkilidir)

Aminopenisilinlere oranla, *Enterobacter* suşlarının çok daha fazlasına karşı ve daha güçlü etkinlik gösterirler. Karbenisilin, tikarsilin ve azlosilin Klebsiella'ya etkili olmadığı halde mezlosilin ve piperasilin etkilidir Bu grup antibiyotikler beta-laktamazlara dayanıksızdırlar. Beta-laktamaz salgılayan *S. aureus*'a etkisizdirler. Klinikte enterik gram-negatif izolatlarda beta-laktamaz üretimine bağlı olarak bu tür antibiyotiklere direnç, özellikle hastane kökenli infeksiyonlarda ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Antipsödomonal penisilinler, penisilin G ve ampisiline kıyasla gram-pozitif bakterilere daha az etkilidirler. Bu durumun tek istisnasını üreidopenisilinlerin enterokoklara karşı ampisiline benzer etki göstermesi oluşturur.

Penisilin'e duyarlı bakteri suşları üzerinde, farklı tipteki penisilinlerin veya aynı tipten farklı üyelerin in vitro etki güçleri ve dolayısıyla **MİK ve MBK değerleri farklılık gösterir. Bunun başlıca nedenleri** şunlardır: **(i)** Değişik penisilin türevlerinin PBP'lere afinitelerinin farklı olması **(ii)** Penisilin moleküllerinin, periplazmik aralığa ulaşmak için, hücre çeperinde geçmeleri gereken tabakalardan (örneğin gram-negatif basillerde bulunan lipopolisakarid yapılı dış duvardan) geçme yeteneklerinin farklı olması. **(iii)** Bakterilerin ürettikleri beta-laktamaz türlerine karşı afinitelerinin farklı olması. İyi bir penisilin veya diğer beta-laktam ilacın PBP'lere afinitesi yüksek, beta-laktamazlara afinitesi ise düşük olmalı veya hiç olmamalıdır. İn vivo koşullarda etki gücünün farklı olmasında, ilaçların farmakokinetiklerindeki farklar da rol oynar. Geniş spektrumlu veya antipsödomonal penisilinlerin gram-negatif basillere etkili olmaları, bunlardaki dış duvarın bu tür penisilinler tarafından, dar spektrumlu olanlardakine kıyasla daha kolay aşılmasına bağlıdır.

Ünitelendirme: Penisilin G preparasyonlarının dozu, mg olarak değil, ünite ile ifade edilir. Ancak yarı-sentetik penisilin preparasyonlarının dozu mg hesabıyla ifade edilmektedir. Standart preparasyon, saf benzilpenisilin'in sodyum tuzundan ibarettir ve bunun 0.598 µg'ı (yaklaşık olarak 0.6 µg'ı) bir **penisilin ünitesi**dir. Çeşitli penisilinlerin belirli bir ağırlıkları (örneğin 1 mg'ı) başına gösterdikleri antibakteriyel etkinlik (ünite sayısı) az veya çok farklılık gösterir. Diğer bir deyişle penisilinler arasında bazı bakteri türlerine karşı etkinlik yönünden sadece kalitatif değil, fakat kantitatif farklar da bulunabilir. Ağırlık başına etkinlik yani **in vitro gravimetrik** etki gücü yönünden en etkin penisilin türü penisilin G'dir ve saf penisilin G sodyumun 1 mg'ı 1667 üniteye eşittir.

Penisilinlere direnç gelişme mekanizmaları

Penisilinlere karşı direnç kazanılması başlıca dört mekanizma ile gelişir:

(i) Penisilin bağlayan proteinlerde modifikasyon: Penisilinler ve diğer beta-laktam antibiyotikler, peptidoglikan sentezi sırasında çapraz-bağlanmayı katalize eden bir dizi transpeptidazı inaktive ederek bakteri hücresinin ölümüne neden olurlar. Penisilin bu enzimleri inhibe ederken enzimin doğal substratının bir yapısal analoğu gibi davranır. Bu sayede normal transpeptidasyon işlemi sırasında oluşan açil-enzim kompleksini taklid eder biçimde penisiloil-enzim kompleksi oluşturur. Mutasyona bağlı yapısal değişiklikler sonrası bir ya da birden fazla normal PBP yerine, penisiline ve diğer beta-laktamlara afinitesi düşük, yüksek molekül ağırlıklı yeni PBP'ler ortaya çıkar. PBP aracılığıyla olan direnç gram-negatif bakterilerden *H. influenzae* ve *N. gonorrhoeae*'da, gram-pozitif bakteriler-

den ise *S. pneumoniae*, viridans streptokoklar, enterokoklar, *S. aureus* ve *S. epidermidis*'te gösterilmiştir. Klinik ve epidemiyolojik açıdan bu tür direnç, metisiline-dirençli stafilokoklar ve penisiline-dirençli pnömokoklar açısından son derecede önemlidir. Metisiline-dirençli stafilokoklar taşıdıkları PBP 2a'nın tüm beta-laktam antibiyotiklere düşük afinite göstermesi nedeniyle bu antibiyotiklerin hepsine çapraz-dirençlidirler.

(ii) Gram-negatif bakteri dış membranında permeabilite azalması: Gram-pozitif bakterilerde hücrenin etrafında bulunan kalın peptidoglikan tabakası (bakteri duvarı [gram negatiflerde iç duvar adını alır]), yapısal örgüsündeki geniş "delikler" nedeniyle antibiyotikler gibi küçük moleküllerin diffüzyonuna engel olmaz. Buna karşılık, gram-negatif bakteri duvarının en dış komponenti olan dış duvar ("outer wall") çift-tabakalı lipid yapısında olup, antibiyotiklerin bakteri hücresi içine girişinde ciddi bir engel teşkil eder. Bu lipid yapı içinde yer alan ve **porin** adı verilen proteinlerin oluşturdukları non-spesifik, içi su dolu diffüzyon kanalcıklar (poruslar) bir yandan bakteri hücresinin dış ortamdan besin alışverişini sağlarken, öte yandan da çoğu hidrofilik yapıya sahip beta-laktam antibiyotiklerin hücre içine girmelerine olanak verir. Porusların bakteri çeperindeki sayısı ve iç çapı bakteri türleri arasında değişkenlik gösterir. Bu nedenle poruslardan geçerek periplazmik aralığa giren beta-laktam antibiyotiklere karşı permeabilite (geçirgenlik) farklılıkları söz konusudur. Permeabilite azalmasına bağlı direnç mekanizmaları ilacı bakteri hücresi dışına pompalayan, çoklu ilaç dışa-atım ("multi-drug efflux") sistemleri ile birlikte dirence neden olabilir. Benzer şekilde porinlerden azalmış miktarda periplazmik boşluğa ulaşan beta-laktam antibiyotiğin buradaki beta-laktamazlar tarafından daha kolay inaktive edilmesi biçiminde kombine bir mekanizma da dirence yol açar.

(iii) Gram-negatif bakterilerde antibiyotiği hücre dışına atan pompa ('efflux') mekanizmalarının varlığı: Bu mekanizmalar en iyi biçimde P. aeruginosa'da tanımlanmıştır. Bunlar içinde de en iyi bilineni MexA-MexB-OprM dışa-atım ("efflux") sistemidir. Burada MexB proteini sitoplazmik membran içinde yer alan geniş spektrumlu bir pompa, OprM proteini dış duvarda porus oluşturan bir protein, MexA ise bu iki komponenti birbirine bağlayan bir proteindir. Bu sistemin aktivasyonu bir karbapenem türevi olan meropenemin yanısıra ureido- ve karboksipenislinler, seftazidim ve kinolonlara karşı psödomonası dirençli hale getirir. Buna karşın lipofilik yan zincirleri olmayan imipenem bu mekanizmadan etkilenmez ve antipsödomonal aktivitesini sürdürür.

(iv) Beta-laktamaz üretimi: Klinikte, özellikle gram-negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere direnç gelişiminde rol oynayan en önemli mekanizma budur. Sözkonusu enzimler, beta-laktam halkasının siklik amid bağını hidroliz sonucu koparark halkayı açarlar. Bu olay sonucu penisilin türevleri penisiloik asid türevlerine dönüştürülür. Bazı penisilinlerin bu enzimlere karşı afinitesi, transpeptidazlara karşı afinitelerinden daha fazladır.

Beta-laktamazlar çok sayıda türü olan bir bakteriyel enzim grubu'dur. Günümüzde 1000'e yakın değişik türde beta-laktamaz enzimi tanımlanmış olup, bu sayı her geçen gün artmaktadır (güncellenmiş bilgi internette http://www.lahey.org/studies/webt.htm adresinde bulunabilir). Gram-pozitif bakteriler, beta-laktamazlarını fazla miktarda üretirler ve **hücre dışına** salgılarlar. Bu grup için klasik örnek olan stafilokokal penisilinaz günümüzde %90'dan fazla stafilokok suşu tarafından salgılanır ve penisilin direncinden sorumludur. Gram-negatif bakteriler, çok daha fazla sayıda fakat daha az miktarda, beta-laktamaz türü üretirler ve onları bakteri çeperinin **periplazmik arabğı içine** (hücre dışına değil) salgılarlar. Bunların salgıladığı az miktardaki enzim, periplazmik aralıkta biriktiği için orada görece yüksek bir enzim konsantrasyonu oluşturur ve bu nedenle gram-pozitif bakterilerin çok miktarda salgıladığı enzime göre daha fazla etkinlik gösterir. Gram-negatif bakterilerin enzimleri plazmid veya kromozomlar tarafından kodlanır.

Beta-laktamazlar, (i) aminoasid dizilerine, (ii) kendileri ile ilgili genetik kodları taşıyan hücresel yapıya (kromozom veya plazmid aracılığı ile oluştuklarına), (iii) substrat profiline ve (iv) inhibitör profiline göre çeşitli biçimlerde sınıflandırılmışlardır. Günümüzde bu sınıflandırmalar içinde en yaygın olarak kullanılanı, enzimleri amino asid dizilimlerinin (ardışımlarının, "sequence") benzerliklerine ve moleküler yapılarına göre sınıflayan Ambler sınıflamasıdır. **Ambler sınıflamasına göre beta laktamazlar** A, B, C ve D olarak **4 sınıfa** ayrılırlar. Bunlar içinde bakterilerde **en yaygın bulunanları A** ve **C gruplarıdır.**

A sınıfı enzimler esas olarak penisilinaz aktivitesine sahiptir, bunlardan bazıları sefalosporinleri de hidrolize ederler. Bu enzimler beta-laktamaz inhibitörleri tarafından inaktive edilirler. Bu grup enzimlerde oluşan nokta mutasyonları 3. ve 4. kuşak sefalosporinler ve aztreonamı hidrolize edebilen **'genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz' (GSBL/ESBL, "extended beta-lactamase")**'ların ortaya çıkmasına neden olur. GSBL'ler ayrıca birinci kuşak sefalosporinleri ve geniş spektrumlu olanlar dahil penisilinleri de hidrolize uğratırlar. Ancak bu enzimlerin, sefamisin grubu sefalosorinlere (sefoksitin ve sefotetan) karşı etkisi yoktur. Sefamisinlere etkili olmamaları, GSBL'leri C sınıfı beta-laktamazlardan ayıran önemli karakteristik özellikleridir Bu grup içinde CTX-M tipi beta-laktamazlar özellikle sefotaksime olan afiniteleri ön planda olan enzimler olup, son yıllarda enterik gram-negatif bakterilerde en yaygın ESBL haline gelmişlerdir. Bu grup enzim içinde seftazidim'e karşı hidrolitik aktivite gösteren beta-laktamazlar da tanımlanmıştır. CTX-M tipi enzimleri taşıyan bakteriler, özellikle de E. coli suşları giderek artan oranda hastane dışı infeksiyonlarda etken olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Bu bakterilerde farklı direnç mekanizmaları ile florokinolon türevleri ve trimetoprim-sulfametoksazol'e karşı da çapraz direnç gelişimi söz konusudur. Bu nedenle CTX-M türevi enzim taşıyan E. coli infeksiyonlarında çoğu kere karbapenemler dışında güvenilir tedavi seçeneği kalmamaktadır. Bu bakteri ile hastane dışında gelişen üriner infeksiyonlarda bu türden bir direnç tablosunun ortaya çıkması, çoğu kere hastaların hastaneye yatırılarak parenteral karbapenem türevleri ile tedavisini gerektirir hale gelmiştir. Bu grup içinde yer alan PER tipi enzimlerden PER-1 ülkemizde önce S. typhimurium, daha sonra P. aeruginosa ve A. baumanii izolatlarında tanımlanmıştır. Yapılan epidemiyolojik çalış- malarda P. aeruginosa ve A. baumanii

izolatlarının yarıya yakının bu enzimi taşıyarak seftazidime direnç gösterdikleri saptanmıştır. Bu bakterilerle nozokomiyal infeksiyon geliştiren hastalarda, bakterinin PER-1 enzimini taşıyor olması mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçü- de bir belirleyici olarak saptanmıştır. PER grubu enzimler, seftazidim başta olmak üzere aminotiazolil sefalosporinle- re direnç sağlarlar. Penisilinler bu enzimler için zayıf birer substrat olup, piperasilin in vitro olarak PER enzimlerine karşı etkinliğini korur. Beta-laktamaz inhibitörleri, sefami- sinler ve karbapenemler de bu enzimlere karşı etkinlik gösterirler.

C sınıfı enzimler, gram-negatif bakterilerde bulunan ve sıklıkla kromozomlar tarafından, ancak bazen de plazmidler aracılığıyla sentezlenen enzimler olup, beta-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilmezler. Bu grup beta-laktamazlar esas substrat olarak sefalosporinleri seçmekle birlikte, karbapenemler dışında tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişimini sağlar. İndüklenebilir özelliğe sahip olan bu enzimlerin sentezi sefoksitin ve ampisilin gibi güçlü indükleyiciler tarafından artırılır. **Beta-laktamaz indüksiyonu** sırasında, normalde bakteri tarafından az (bazal) miktarda sentezlenen enzim ortamda bulunan bir indükleyicinin etkisiyle fazla miktarda sentezlenmeye başlar. Ancak normalde indüksiyon geçici ve geri-dönüşlü bir olay olup, indükleyicinin (yani beta-laktamın) ortadan kalkmasıyla bakteri tekrar eski bazal betalaktamaz sentez düzeyine geri döner. Dolayısıyla bu mekanizmanın klinikte kalıcı bir dirence yol açması söz konusu değildir . Asıl sorun bu enzimleri doğal olarak fazla miktarda sentezleyen, **baskıdan kurtulmuş/"dereprese" mutant suşlar** nedeniyle ortaya çıkar. Bu mutantlar bakteri topluluklarında normalde 10^{-5} ile 10^{-8} arasında bir sıklıkta bulunurlar. Öte yandan, çoğu 2. kuşak ve tüm 3. kuşak sefalosporinler, üreidopenisilinler ve aztreonam, C sınfı beta-laktamazlar için zayıf birer indükleyicidirler; fakat ortamda her hangi bir nedenle fazla miktarda oluşan bu enzimlerin etkisine karşı son derece duyarlıdırlar. Dolayısıyla indüklenebilir beta-laktamaz taşıyan bakterilerle oluşan bir infeksiyonun tedavisinde tek başına kullanılmaları halinde, duyarlı olan bakterilerin ortadan kalkmasının ardından, antibiyotiğin etkisine dirençli doğal mutantların çoğalması sonucu tedavi başarısız kalabilir. Bu grup enzimlerden bazıları plazmid aracılığı ile de sentezlenebilir. Bu tipte enzim sentezleyen suşlara özellikle *E. coli, Klebsiella* ve *Salmonella* türleri arasında giderek artan sıklıkta rastlanmaktadır.

B sınıfı enzimler en geniş spektruma sahip olanlarıdır. Bu enzimler aztreonam hariç tüm beta-laktam antibiyotikleri hidrolize uğratabilirler. Son yıllarda giderek önem kazanan metallo beta-laktamazlar bu sınıfta yer almaktadır.

D sınıfı enzimler diğerlerine kıyasla daha az bilinirler. Ancak bu sınıf içinde **ülkemiz açısından önemli** OXA türü enzimler yer almaktadır. OXA grubu oksasilin'e yüksek afinite göstermeleri nedeniyle bu adı almışlardır. Betalaktamaz inhibitörleri tarafından zayıf bir biçimde inhibe edilirler. OXA-48 ülkemizde K. pneumoniae izolatları içinde en yaygın bulunan karbapenemazdır. Bu enzim pensilin ve karbapenemleri parçalarken, geniş spektrumlu sefalosporinler üzerine etki etmemektedir. Klebsiella dışında diğer enterik patojenlerde de daha az sıklıkta olmak üzere tanımlanmıştır. OXA türü enzimler *A. baumannii* izolatlarında da tanımlanmıştır. OXA-23 ve OXA-58 ülkemizde Acinetobacter izolatlarında en sık rastlanan karbapenemazlar arasındadır.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Penisilin türlerinin çoğunun mide-barsak kanalından absorpsiyonu önemsiz derecededir ve ağızdan kullanılamazlar. Geri kalanlar ise ağızdan kullanılabilirler, fakat biyoyararlanımları genellikle tam değildir. Penisilin G tamponlanmış şekilde verilse bile midede aside dayanıksızlığı nedeniyle parçalanır; barsağa erişebilen kısmının ise absorpsiyonu değişkenlik gösterir ve tam değildir; verilen dozun en fazla % 30'u absorbe edilir. Aynı kan düzeyini elde etmek için oral dozu, intramüsküler dozunun 4-5 katı olmalıdır. Besin varlığında absorpsiyonu daha da azalır. Fenoksipenisilinler aside dayanıklıdırlar ve absorpsiyonları aç karnına alındığında en iyidir. Beta-laktamazlara dayanıklı penisilinlerden, metisilin hariç diğerleri aside dayanıklıdırlar ve mide-barsak kanalından yeterli derecede absorbe edilirler; fakat besin varlığında absorpsiyonları azalır. Aminopenisilinler aside dayanıklıdırlar. Amoksisilin mide-barsak kanalından yeterli derecede absorbe edilir ve absorpsiyon derecesi besinler tarafından pek etkilenmez. Ampisilin'in yarısından azı absorbe edilir; pivampisilin ve diğer ampisilin esterleri daha fazla absorbe edilir; besinlerden etkilenmezler. Oral verilen aminopenisilinler kandaki doruk konsantrasyonlarını genellikle verilişten 1-2 saat sonra oluştururlar. Ampisilin'in absorpsiyonu besinler tarafından, olasılıkla adsorpsiyon sonucu azaltılır; bu nedenle ağızdan alındığında yemeklerden en az 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır. Karboksipenisilinler ve asilüreidopenisilinler aside dayanıksızdırlar ve barsaktan çok az absorbe edilirler (indanilkarbenisilin hariç).

Penisillinlerin parenteral uygulanması i.m. veya i.v. olarak yapılır. Aşağıdaki türler oral verilmezler, **sadece parenteral** verilirler: prokain-penisilin G, benzatin-penisilin G, metisilin, tikarsilin ve asilüreidopenisilinler. Aşağıdaki penisilinler ise parenteral verilmezler sadece oral verilirler: fenoksipenisilinler ve kloksasilinler. Penisilin G'nin oral absorpsiyon derecesi, yukarıda açıklandığı gibi, düşük olduğu için oral verilmesi tavsiye edilmez ve Türkiye'de oral müstahzarı yoktur.

Penisilinler asidik irritan bileşikler oldukları için, i.m. injeksiyon yerinde ağrı yaparlar. Yanlışlıkla sinir üzerine injekte edildiklerinde, sinirde geçici disfonksiyona neden olurlar. Çoğunun etki süresi kısa olduğu için 4-6 saatte bir yani günde 4 veya 6 kez injekte edilmeleri gerekir. Bu kadar sık şekilde injeksiyonun i.m. yapılması özellikle yüksek dozda penisilin uygulanıyorsa, sorun yaratır. Bu nedenle bu **durumda i.v. yoldan verilmesi tercih edilir** ve uygulama genellikle **i.v. infüzyon** şeklinde yapılır. Penisilin G'nin indike olduğu durumlarda, bu ilaçlara çok duyarlı *Streptococcus pyogenes* farenjitinde olduğu gibi, kan düzeyinin yüksek olmasından çok, sürekli olması isteniyorsa, veya penisilin G profilaksi amacıyla kullanılıyorsa günde 2 kez uygulanması yeterli olan prokain-penisilin G, i.m. uygulanır; daha uzun bir etki isteniyorsa benzatinpenisilin G aynı yoldan uygulanır. Bu iki türev suda süspansiyon yaptıkları için i.v. uygulanmazlar.

Absorpsiyondan sonra penisilinler vücut sıvıları ve dokuları içine (beyin dokusu, beyin omurilik sıvısı yani BOS, göz ve eklemler hariç) serbestçe dağılırlar. Penisilin G, metisilin, amoksisilin, ampisilin, karboksipenisilinler plazma proteinlerine orta derecede bağlanırlar (% 20-62), izoksazolil penisilinler ise yüksek oranda bağlanırlar (% 90 - 96). Sonuncuların antibakteriyel kan düzeyleri yaklaşık olarak öncekilerinki kadar devam eder. Sadece serbest penisilin fraksiyonunun antibakteriyel etkinliği vardır ve sadece bu fraksiyon dokuya geçebilir. Ekstraselüler sıvıdaki penisilin konsantrasyonu plazmadaki serbest fraksiyonun konsantrasyonuna eşittir. Parenteral yoldan, bölünmüş olarak günde 6 gram dozunda (10.000.000 Ü penisilin G'ye eşdeğer) verilen penisilinler, serumda 1 - 10 Ü/ml arasında değişen bir konsantrasyon sağlayabilirler. Prokain-penisilin G, 600.000 Ü i.m. injekte edildiğinde doruk serum konsantrasyonu 1 - 3 µg/ml olur. Ağızdan 250 mg potasyum penisilin V veya ampisilin uygulandığı zaman elde edilen ortalama doruk düzey 2.0 µg/ml dolayındadır.

Santral sinir sistemi, göz, eklemler ve prostatta penisilin konsantrasyonu düşüktür. Fagositlerin ve diğer hücrelerin içine pek geçmezler. BOS'taki konsantrasyonları düşüktür (plazmadakinin %1'inden az) ve değişkendir. Bakteriyel menenjit hallerinde iltihaplı menenkslerin geçirgenliği artar ve penisilinler BOS'ta normaldakinden daha yüksek konsantrasyonda toplanırlar; konsantrasyon plazmadakinin % 5'ine kadar yükselebilir. Ampisilin için bu oran % 10'a kadar çıkabilir. Pnömokokal ve meningokokal menenjitler sistemik penisilin tedavisine iyi yanıt verirler. Ancak pnömokoklarda son yıllarda ortaya çıkan penisilin direnci bu indikasyonda penisilinlerin empirik olarak uygulamasına önemli ölçüde sınır getirmiştir. İrritan etkileri ve konvülsiyon yapabilmeleri nedeniyle ufak miktarda olsa bile penisilinlerin intratekal uygulanmaları sakıncalıdır. İltihap hallerinde penisilinlerin yukarıda sayılan diğer yerlere girişi de artar.

Penisilinlerin pekçok türünün eliminasyonu büyük ölçüde **böbreklerden itrah** suretiyle olur, bunların vücuda giren miktarının ancak % 10 - 20'si karaciğerde metabolize edilir. Kalan kısmı idrar içinde değişmeden çıkar. İdrardaki konsantrasyonları, plazmadakinin yaklaşık yüz katından birkaç yüz katına kadar değişir; örneğin günde 6 g (yaklaşık 10.000.000 Ü) i.m. penisilin G uygulandığında idrardaki konsantrasyon 500 - 3.000 µg/ml olur. Renal itrahla, büyük ölçüde elimine edilen penisilinler şunlardır: Penisilin G, metisilin, kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilin, aminopenisilinler, karboksipenisilinler ve asilüreidopenisilinler. İtrah proksimal tubuluslardan salgılanma suretiyle olduğundan, çok hızlıdır. Böbreklerden atılan penisilinlerin ancak %10 kadarlık bir kısmı glomerüler filtrasyonla filtrata geçer. Erişkinlerde böbreklerden saatte 2 g kadar penisilin itrah edilebilir. Klirenslerinin yüksekliği nedeniyle penisilinlerin **eliminasyon yarılanma ömrü** kısa olup, yarım saat ile bir saat arasında değişir. Çeşitli böbrek hastalıklarında olduğu gibi tubuluslardan salgılanmayı bozan durumlarda, itrah yavaşlar ve sözkonusu penisilinler vücutta birikebilirler. Yenidoğanlarda renal klirensin düşük olması nedeniyle, vücutta yüksek bir penisilin düzeyi uzun süre idame ettirilebilir.

Nafsilin, oksasilin ve penisilin V eliminasyon şekli bakımından yukarıda sayılan penisilinlerden ayrılırlar. Bunlar yaklaşık yarı yarıya metabolize edilmek ve/veya safraya itrah edilmek suretiyle karaciğerden elimine edilirler. Nafsilin büyük ölçüde safra içinde itrah edilir ve safra/serum oranı çok yüksektir (40 - 400). Sözü edilen penisilinlerin eliminasyon yarılanma ömrü böbrek yetmezliği halinde fazla uzamaz. Ampisilin, amoksisilin ve asilüreidopenisilinler safra içinde serum değerlerinin 10-100 katı konsantrasyonlarda bulunurlar.

Penisilinler gibi anyonik bir ilaç olan **probenesid,** aynı aktif transport mekanizması ile renal tubuluslardan salgılandığından penisilinlerin itrahını yarışmalı olarak azaltır. Probenesid, yan tesirlerinin fazlalığı ve bulunmasının zorluğu nedeniyle penisilin düzeyini yükseltmek için özel durumlar dışında günümüzde kullanılmaz. Türkiyede pazarlanmamıştır.

TABLO 17.3

Penisilinlerin bazı farmakokinetik parametreleri[1]

	G—İ absorpsiyon %	Doruk serum düzeyi (µg/ml)[2]		Proteine bağlanma oranı (%)	Metabolize olan (%)	$t_{1/2}$ (saat)
		Total	Serbest			
Doğal penisilinler:						
Penisilin G	15–30	1.5–2.7	0.6–1.0	60	19	0.5–0.7
Penisilin V	60	3–5	0.8	80	56	0.5
Penisilinaza–dayanıklı:						
Kloksasilin	50	7–14	0.6	93	22	0.5
Dikloksasilin	37	15–18	0.6	96	10	0.8
Metisilin	0	—	—	40	8	0.43
Nafsilin	0	—	—	90	—	0.5–1.0
Genişçe spektrumlu:						
Ampisilin	30–62	2–6	1.6–5.0	20	12–20	0.5–1.0
Amoksisilin	74–80	7–8	6	20	28	1.0
Geniş spektrumlu:						
Karbenisilin	0	—	—	50	2	1.0
Tikarsilin	0	—	—	60	10–15	1.2
Mezlosilin	0	—	—	16–42	10–15	0.8–1.3
Azlosilin	0	—	—	20–40	15	1.1

1. Barza, 1979'dan yararlanılarak ve kısmen değiştirilerek hazırlanmıştır. 2. 500 mg'lık oral tek dozdan sonra

PENİSİLİN TÜRLERİ

Günümüzde tıpta kullanılan penisilin türleri antimikrobik spektrumları, farmakokinetik ve kimyasal özellikleri bakımından **beş grupta** toplanabilir. Bu bölümün sonunda **beta-laktamaz inhibitörlerine** ve **onlar ile penisilinlerin kombinasyonu** şeklindeki preparatlara ayrı bir grup olarak değinilmiştir.

1. Penisilin G ve depo türevleri

Penisilin G'nin ilaç olarak kullanılan yalın şekli onun potasyum veya sodyum tuzudur; bunlar kristal şeklinde olduklarından **kristalize penisilin G** adını alırlar. Suda fazla çözündüklerinden suda solüsyon halinde kullanılırlar; bu nedenle **aköz kristalize penisilin G** diye de adlandırılırlar. Penisilin G, **benzilpenisilin** diye de adlandırılır .

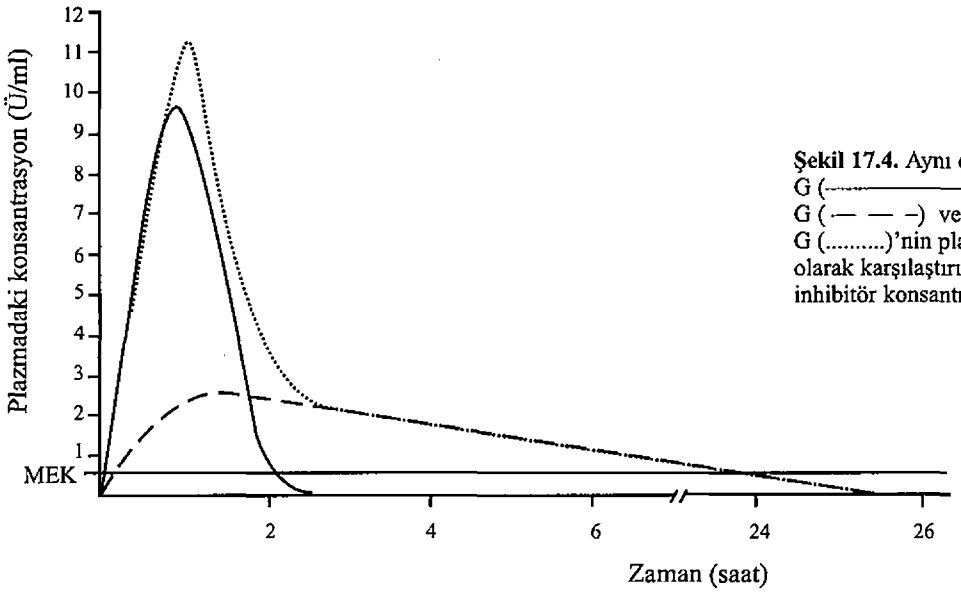
Penisilin G'nin depo türevleri, tiazolidin halkasına bağlı karboksil grubunun, organik bazlar olan prokain ile tuz yapması suretiyle veya benzatin ile esterleştirilmesi suretiyle oluşan ve suda pek çözünmeyen **prokain-penisilin G** ve **benzatin-penisilin G**'dir.

Penisilin G: Penisilinlerin en eskisidir. 1940'ların başından beri kullanılmaktadır. Belirli bazı bakterilerin yaptığı infeksiyonlarda başlangıçtaki etkinliğini ve değerini hala korumaktadır. Aşağadaki bakteri türlerinin yaptığı infeksiyonlarda en tercih edilen antibiyotiktir veya antibiyotiklerden biridir. (i) *Streptococcus pneumoniae*, (ii) Grup A streptokoklar (*S. pyogenes*), (iii) *Neisseria meningitidis*, (iv) Gram-pozitif basiller (*Clostridium perfringens* ve *C. tetani*, *Corynebacterium diphteriae, Bacillus antracis*), (v) *Treponema pallidum* (sifiliz etkeni), *Borrelia burgdorferii* (Lyme hastalığı etkeni) ve *Leptospira icterohaemorragica*. Grup B streptokoklar, Grup A türüne göre yaklaşık 10 kez daha az duyarlıdırlar. *S. pneumoniae*'nin orta düzeyde dirençli suşlarının (MİK > 0.1 g/ml) sayısı yukarıda da belirtildiği üzere, giderek yükselmektedir. Viridans streptokoklar genellikle çok duyarlıdır; ancak hasta yakın geçmişte penisilin tedavisi görmüşse duyarlık azalabilir. *Enterococcus faecalis*'in penisilin G'ye duyarlığı yukarıda sayılan türlerinkinden azdır; bu bakterinin yaptığı ciddi infeksiyonlarda (özellikle endokardit'te), penisilin G'nin gentamisin gibi bir aminoglikozid antibiyotikle birlikte ve yüksek dozda kullanılması gerekir.

Neisseria gonorhoeae'da beta-laktamaz salgılayan dirençli suşların sayısı önemli ölçüde artmıştır. S. aureus suşlarının % 90'dan fazlası (hastane içinden izole edilen, yani nozokomiyal kökenli olanlarda daha fazla olmak üzere) penisilin G'ye dirençlidir; bunun başta gelen nedeni sözkonusu türlerin beta-laktamaz (penisilinaz) salgılamasıdır. Aktinomiçetlerden *Actinomyces israelii* duyarlıdır, fakat *Nocardia asteroides* dirençlidir. Gram-negatif basiller (az sayıda ve önemsiz istisnalar dışında) penisilin G'ye dirençlidirler.

Penisilin G'nin kullanılışıyla ilgili **iki önemli sakıncası**, bazı bakterilerin salgıladığı beta-laktamazlara dayanıklı olmaması ve aside dayanıklı olmamasıdır. Midenin asidik içeriği içinde çok çabuk parçalanır; pH'si 1.0 - 2.0 olan ortamda 20 dakikada % 50 oranında yıkıldığı gözlemlenmiştir. Oral dozunun ancak 1/3'ten daha azı absorbe edilir. Bu nedenle ağız yolundan kullanılması tavsiye edilmez. Sudaki solüsyonu şeklinde sadece i.m. veya tercihan i.v. kullanılır. Penisilin G; müstahzarlarında flakon (viyal) içinde steril kuru toz halinde bulunur ve bu durumda uzun süre bozunmadan kalır. Sulandırıldıktan sonra çabuk parçalanır; tamponlanmamışsa oda temperatüründe 24 saatten sonra inaktivasyon belirginleşir. Ayrıca daha kısa bir sürede bile, alerjen niteliği olan parçalanma veya dönüşme ürünleri meydana gelir. Bu nedenle penisilin G'nin injekte edileceği zaman sulandırılması ve bekletilmeden injekte edilmesi yeğlenir. İntravenöz yoldan tercihan injeksiyon şeklinde veya bir saati geçmeyen bir süre boyunca infüzyon şeklinde verilmesi tavsiye edilir.

Penisilin G'nin 1 milyon ünitesi yaklaşık 0.6 g'dır. Sodyum penisilin G, bir milyon ünite başına 1.7 mEq (39 mg) sodyum içerir; potasyum penisilin G ise aynı miktar başına 1.7 mEq (66 mg) potasyum içerir. Sodyum yüklenmesine neden olmadığı için potasyum tuzu rutin olarak kullanılır. Ancak böbrek yetmezliği olgularında potasyum retansiyonu tehlikesi nedeniyle, sodyum penisilin G yeğlenir.



Şekil 17.4. Aynı dozda i.m. verilen penisilin G (----------), prokain-penisilin G (— — —) ve takviyeli prokain-penisilin G (.....)'nin plazma düzeylerinin şematik olarak karşılaştırılması (MEK: minimum inhibitör konsantrasyon sınırı).

İntramüsküler injeksiyondan sonra, doruk plazma konsantrasyonuna 15-30 dakikada erişilir. Uygulanan dozun büyüklüğüne göre plazmadan 3 - 6 saat içinde kaybolur. Yarılanma ömrü normal olarak 30 dakika kadardır; böbrek yetmezliği olgularında artma gösterir, anürik hastalarda 100 saattir. Plazma proteinlerine yaklaşık % 60 oranında bağlanır. Büyük kısmı böbreklerden itrah edilerek (% 90'ı tübüler salgılanma ve % 10'u glomerüler filtrasyon suretiyle) elimine edilir. Kalan kısmı karaciğerden safra içine atılır. Böbrekte tübüler salgılanma suretiyle olan itrahta hız maksimumu, erişkinde yaklaşık 3 milyon Ü/saat'tir. İdrarda penisilin G'nin büyük kısmı değişmemiş şekilde bulunur.

Penisilin G, i.m. veya i.v. olarak genellikle günde 25.000-50.000 Ü/kg verilir; bu miktar 4-6 doza bölünmüş olarak uygun aralıklarla uygulanır. Beyin ve BOS'a girişinin kısıtlı olması nedeniyle meningokokal menenjitte toplam günlük erişkin dozu 24 milyon Ü'dir. İnfeksiyon etkeninin duyarlığının görece az olması nedeniyle, enterokokal endokarditte, daha önce belirtildiği gibi, bir aminoglikozid ile birlikte ve günde toplam 20 milyon Ü dozunda kullanılır.

Prokain-penisilin G ve özellikle benzatin-penisilin G suda çok az çözünür. Bu nedenle suda süt görünüşünde süspansiyon oluştururlar. Sadece i.m. injeksiyon suretiyle kullanılırlar. Etkilerinin uzun sürmesinin nedeni kas içindeki injeksiyon yerinde, süspansiyonu oluşturan partiküllerden kombine bileşiğin yavaş salıverilmesi (yavaş dissolüsyonu) ve orada penisilin G'nin, türevinden (özellikle benzatin esterinden) yavaş olarak serbest hale geçmesi, bu nedenle absorpsiyon süresinin uzamış olmasıdır. Ester türevinin az bir kısmı olduğu gibi absorbe edilir, kanda hidroliz edilir ve penisilin G serbest (aktif) hale gelir. Prokain-penisilin G'nin **tek başına** ya da kristalize penisilin G ile **kombine (takviyeli)** olmak üzere iki tür müstahzarı bulunur; Türkiye'de sadece takviyeli müstahzarları vardır.

Prokain-penisilin G: Uzun etki süreli bir penisilin G etkisinin istenildiği ve yüksek kan düzeyinin gerekmediği çok duyarlı bakterilerden olan infeksiyonların tedavisinde kullanılır. Başlıca indikasyonları pnömokokal pnömoni, streptokokal anjin ve gonoredir. Bir milyon Ü'si yaklaşık 1 g gelir. 600.000 Ü dozunda i.m. injeksiyonundan sonra doruk kan düzeyine yavaş olarak yaklaşık 2 saat içinde erişilir, bu düzey 1.0 Ü/ml dolayındadır; 24 saat boyunca yeterli antibakteriyel etkinlik yapabilir. Günde bir kez veya 12 saat ara ile 2 kez uygulanır. Kanda penisilin G düzeyinin yüksek olması arzu edilen ciddi ve/veya az duyarlı bakterilerden olan infeksiyonlarda kristalize penisilin G, prokain-penisilin G'ye tercih edilir. Akut genitoüriner gonorede, etken suşun beta-laktamaz üretmemesi koşuluyla, 4.8 milyon Ü dozunda prokain-penisilin G bir kezde verilir; bu yüksek doz ikiye bölünerek iki yanda kas içine injekte edilir. Prokain içermesi nedeniyle, kristalize penisilin G'ye göre daha sık alerjik reaksiyona neden olur.

Takviyeli prokain-penisilin G: Bir kısım kristalize penisilin G ve 3 kısım prokain-penisilin G içeren bir karışımdır. Bileşiminin bu özelliği nedeniyle i.m. injeksiyonundan sonra birkaç saat süre ile kanda yüksek penisilin G düzeyi oluşturur. Kullanılış amacı yönünden bu olayın fazla bir pratik önemi yoktur; bu nedenle karışımının saf prokain-penisilin G'ye belirgin bir üstünlüğü yoktur. Ancak, Türkiye'de prokain-penisilin G'nin sadece bu şekli vardır.

Benzatin-penisilin G: İki molekül penisilin G ile dibazik bir madde olan benzatin'in bir molekülünün amid biçiminde bağlanması suretiyle elde edilen türevdir. Suda çok az (1:5000 oranında) çözünür. Bu nedenle su ile karıştırıldığı zaman süspansiyon oluşturur. Sudaki süspansiyonu, suda daha fazla çözünen (1:250 oranında) prokain-penisilin G'ninkine göre çok daha stabildir. Kas içindeki injeksiyon yerinden çok daha yavaş absorbe edilir ve etkisi prokain-penisilininkine göre çok daha uzun (yaklaşık 4 hafta) sürer. Buna karşılık, meydana getirdiği kan düzeyi aynı dozdaki prokain-penisilin G'nin yaptığına göre çok düşüktür. 1.2 milyon Ü'lik dozu ile maksimum 0.02 - 0.12 Ü/ml'lik bir kan konsantrasyonu oluşturur ve bu düzeyi en az on gün kadar sürdürebilir. Benzatin-penisilin G, prokain-penisilin G gibi sadece i.m. injeksiyon suretiyle uygulanır.

Benzatin-penisilin G streptokokal anjin (farenjit) ve sifiliz tedavisinde kullanılır. Streptokokal anjinde 1.2 milyon Ü'lik tek doz yeterlidir, 27 kg'dan aşağı çocuklara 600.000 Ü dozunda injekte edilir. İnjeksiyon yerinde ağrı yaptığı için bunu azaltmak amacıyla erişkinlerde, 900.000 Ü benzatin-penisilin G, 300.000 Ü prokain-penisilin G ile karıştırılarak injekte edilebilir (prokain lokal anestetik bir ilaçtır ve ağrıyı lokal olarak giderir); aynı uygulama, dozları yarıya indirmek suretiyle çocuklarda da yapılabilir. Vücut sıvılarında oluşturduğu konsantrasyon gonore etkeninin birçok suşları için düşük geldiğinden bu hastalığın tedavisinde kullanılmamalıdır. Profilaktik olarak, romatizmal ateş geçirmiş hastalarda nüksleri önlemek için benzatin penisilin G 4 haftada bir injeksiyon suretiyle sürekli kullanılır. Mutad dozu 1.2 milyon Ü'dir.

2. Aside-dayanıklı penisilinler

Penisilin G'ye göre aside daha fazla dayanıklıdırlar. Bu nedenle ağız yolundan alındıklarında biyoyararlanımları, oral penisilin G'ninkinden daha yüksektir. Ağız yolundan verildiklerinde eşit dozda verilen penisilin G'ye oranla daha yüksek kan düzeyi oluştururlar.

Bu grupta bulunan penisilinler, penisilin V (fenoksimetilpenisilin), fenetisilin (fenoksietilpenisilin), propisilin (fenoksipropilpenisilin)'dir. Gerçekte bir fenoksipenisilin olmayan **azidosilin** (α-azidobenzilpenisilin) de bu gruba sokulur. Aside dayanıklı penisilinlerden **Türkiye'de üretilen sadece penisilin V'dir.**

Penisilin V (fenoksimetilpenisilin): Bu grup ilaçlar içinde en güçlü olanıdır; fakat mide-barsak kanalından en az absorbe edilenidir. Doğal bir penisilindir. Gram-pozitif koklar ve diğer bazı aerobik bakteriler üzerinde, in vitro testlerde penisilin G'ninkine yaklaşık olarak eşit etkinlik gösterir. Gram-negatif koklar ve anaerob bakteriler üzerindeki etki gücü ise penisilin G'ninkinden 5-10 kez daha düşüktür; bunların yaptığı infeksiyonlara karşı tavsiye edilmez. Ağızdan alındıktan sonra, doruk kan düzeyine 30-60 dakikada erişilir; etkinliğini 4 saat kadar sürdürür. Plazma proteinlerine % 80 oranında bağlanır. Büyük kısmı

karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir; az bir kısmı değişmeksizin (yaklaşık 1/3'ü) böbreklerden itrah edilir.

Bu ilacın müstahzarlarının prospektusunda tavsiye edilen dozları, gereğinden düşük ve seyrektir. Optimal terapötik etki için erişkinlere ağızdan 250-500 mg dozunda 6 saatte bir (yani günde 1-2g) verilmesi tavsiye edilir. Erişkinlere 500 mg dozunda verilmesi i.m. yoldan 600.000 ünite uygulanan prokain penisiline benzer kan düzeyleri oluşturur. Ağır böbrek yetmezliği bulunan olgularda (kreatinin klerensi < 10 ml/dak), 6 saatte bir 250 mg'dan fazla verilmemelidir. Çocuklarda günlük doz 25-50 mg/kg'dır; dörde bölünerek 6 saatte bir verilir. 650 mg'ı yaklaşık olarak 1 milyon üniteye eşdeğerdir.

Penisilin V, hafif seyreden solunum yolu ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisi için kullanılabilir; çocuklarda streptokokal anjin tedavisinde 10 gün süre ile günde iki kez 250 mg penisilin V verilmesi, tek doz i.m. benzatin-penisilin G injeksiyonu ile yapılan klasik tedavi kadar başarılı bulunmuştur. Ancak ihtiyatlı hekimler bu indikasyonda penisilin V'yi günde 3 veya 4 kez kullanır. Penisilin V günde 2 kez 250 mg (çocuklarda 125 mg) dozunda romatizmal ateş'in kemoprofilaksisi amacıyla kullanılabilir.

3. Antistafilokokal penisilinler

Beta-laktamazlara-dayanıklı (antistafilokokal) penisilinler metisilin, nafsilin ve izoksazolil penisilinler diye adlandırılan oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin'dir. Metisilin dışındakiler aside dayanıklıdırlar ve nafsilin hariç diğerleri ağız yolundan kullanılabilirler. İnjeksiyon suretiyle (i.m. veya i.v.) kullanılanlar metisilin, nafsilin ve oksasilin'dir. Flukloksasilinin biyoyararlanımı en yüksek olduğu için ağızdan kullanılışta diğerlerine tercih edilir. Besin, absorpsiyon oranlarını azalttığından aç karna alınmalıdırlar.

S. aureus suşlarının salgıladığı beta-laktamazlara dayanıklıdırlar; fakat enterik gram-negatif bazı basillerin (*E.coli* gibi) salgıladığı beta-laktamazlara dayanıklılıkları yeterli değildir . Hemolitik streptokoklara, pnömokoklara ve Neisseria'lara karşı etkilidirler; fakat etki güçleri penisilin G'ninkine göre 10-20 kez daha düşüktür. Bu nedenle **sadece penisilin G'ye dirençli (beta-laktamaz üreten) *S. aureus* ve *S. epidermidis* infeksiyonlarına karşı** kullanılmaları tavsiye edilir. Daha önceden de belirtildiği üzere metisiline dirençli suşlar bütün diğer beta-laktam antibiyotiklere de dirençlidirler. Ayrıca bu suşlar farklı mekanizmalarla etki yapan diğer antistafilokokal ilaçlar olan aminoglikozidlere, makrolid türevlerine, tetrasiklinlere ve klindamisine de genellikle dirençlidirler. **Metisilinin, bir süre önce üretimine son verilmiştir.**

Nafsilin sodyum: Grubun diğer üyelerinden farklı olarak büyük kısmı böbrekten değil, karaciğerden elimine edilir; bu, daha çok safra içinde itrah şeklinde olur. Safra içinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Ancak % 10'u, idrar içinde çıkar. Plazma proteinlerine % 87 - 90 oranında bağlanır. İntramüsküler olarak erişkinlerde 500 mg dozunda 4-6 saatte bir uygulanır. İntravenöz olarak ise 0.5 - 2 g dozunda 4 saatte bir yavaş injeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulanır. Çocuklarda günlük dozu 150 mg/kg'dir ve dörde bölünerek 6 saatte bir uygulanır.

İzoksazolil penisilinler: Bunlar **oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin**'dir. Aralarında lipofillikleri ve buna bağlı olarak oral absorpsiyon oranları bakımından fark vardır; bu oran yukarıdaki sıraya göre % 30, 50, 50 ve 50 - 70'tir. Oksasilin dışında diğerlerinin absorpsiyon oranları besinle azalmaz. Ağızdan en fazla absorbe edilen **flukloksasilin,** diğerlerine tercih edilir. Oksasilin ve flukloksasilin dışında diğerleri parenteral uygulanmazlar. Hepsi de plazma proteinlerine % 90'dan fazla bağlanırlar. Flukloksasilin'in diğerlerine tercih edilmesinin diğer bir nedeni, eliminasyonunun (büyük kısmı böbrekten itrah suretiyle) yavaş ve etki süresinin en uzun olmasıdır. Eliminasyon yarılanma ömürleri 0.4-0.8 saattir.

Flukloksasilin, ağızdan erişkinlerde 8 saatte bir 0.5 - 1 g dozunda verilir. Çocuklarda günlük oral doz 40 - 100 mg/kg'dır. Parenteral (i.m. veya i.v. olarak) erişkinlerde 8 saatte bir 1 g veya 6 saatte bir 0.5 uygulanır. 6-14 yaş arasındaki çocuklarda günlük parenteral doz 40 mg/kg'dir.

Eğer hastalık etkeni olan S. aureus suşu penisilin G'ye duyarlı yani beta-laktamaz üretmiyen tipte ise, penisilin G yukarıdaki ilaçlara tercih edilir; çünkü daha etkindir, daha az toksiktir ve daha ucuzdur.

Ülkemizde antistafilokokal penisilin olarak sadece flukloksasilin'in flakon şekli piyasada mevcuttur.

4. Geniş spektrumlu penisilinler

Bunlar **ampisilin, amoksisilin** ile ampisilin'in ön ilaç şeklinde ester türevleri olan **bakampisilin ve pivampisilin**'dir. Kimyaca aminopenisilinler diye adlandırılırlar. Pivampisilin dışında diğerleri halen Türkiye'de ruhsatlandırılmışlardır.

Genel olarak, bu grup penisilinler, gram-pozitif ve -negatif koklara karşı, penisilin G'ye eşit veya yakın derecede etkin, fakat antistafilokokal penisilinlere göre çok daha fazla etkin olan ilaçlardır. Beta-laktamaz enzimlerinin bazı türlerine dayanaksızdırlar. Penisilin G'den farklı olarak, sık bir şekilde hastalık etkeni olan *H. influenzae*, (tip b olanlar hariç), *E. coli* ve *Proteus mirabilis, Shigella* ve *Salmonella* türleri gibi gram-negatif basillerin birçok suşlarına karşı etkilidirler. Ancak bu bakteri türlerinde giderek artan beta-laktamaz sentezi nedeniyle aminopenisilinlerin tedavideki rolü oldukça kısıtlanmıştır. Ampisilin ile amoksisilin arasındaki fark, esas olarak absorpsiyonla ilgili farmakokinetik özelliklerinden kaynaklanır. Bu gruptaki ilaçların hepsi yarı-sentetiktirler. Aside dayanıklıdırlar.

Barsakta basit difüzyonla değil, olasılıkla aktif transportla, kısıtlı kapasite gösteren transportör-aracılı bir mekanizma ile absorbe olurlar. Ağızdan aşırı dozda alınırlarsa, absorpsiyon kapasitesi doyurulmuş olacağı için absorbe edilen miktar artmaz, absorbe edilmeyip kalın barsağa geçen miktar artar; bu da oradaki yan tesirleri (ishal gibi) artırır.

Ampisilin: Hem ağızdan ve hem de parenteral uygulanabilir. Grup A streptokoklara, pnömokoklara, *Neisseria*'lara ve *Clostridium*'lara karşı in vitro etki gücü

penisilin G'ye göre biraz daha düşüktür; fakat enterokoklara, viridans grubu streptokoklara ve *Listeria monocytogenes*'e karşı ondan biraz daha fazla etkilidir. *Haemophilus influenzae, E. coli, Salmonella, Shigella, Proteus mirabilis* gibi gram - negatif basillerin suşlarından beta-laktamaz sentezlemeyenlere karşı etkilidir. Ülkemizde izole edilen E. coli suşlarının yaklaşık % 25-30'nun ampisilin'e dirençli olduğu bulunmuştur. *Klebsiella ve Enterobacter* suşlarının çoğu, *P. mirabilis* dışındaki *Proteus* türleri, *Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides* türleri ve beta-laktamaz salgılayan S. aureus suşları ampisiline dirençlidirler.

Ampisilin mide-barsak kanalından kısmen (ortalama % 40) absorbe edilir: absorpsiyonu besinler tarafından kısmen azaltılır. Oral uygulandığında doruk plazma konsantrasyonuna yaklaşık 2 saatte erişilir; optimal dozdan sonra bu konsantrasyon nadiren 3 µg/ml'i geçer. Oysaki i.m. injeksiyonla verildiğinde doruk konsantrasyona 1 saatte erişilir; düzey daha yüksek olur ve daha uzun sürer. Ciddi infeksiyonlarda yüksek dozda ve parenteral (genellikle i.v.) verilmesi gerekir. Plazma proteinlerine çok az (ortalama % 20) bağlanır. Absorbe edilen dozun yaklaşık yarısı böbreklerden esas olarak tübüler salgılanma suretiyle itrah edilir; idrardaki konsantrasyonu yüksektir. Kalan kısmının büyük bölümü karaciğerde safra içine itrah edilir ve az bir kısmı metabolize edilir. Tıkanıklık olmadığı takdirde safradaki konsantrasyonu plazmadakinin 100 katma çıkabilir. Tübüler salgılanmasını inhibe eden probenesid adlı ilaç ampisilin'in böbrekten itrahını bloke eder, kandaki konsantrasyonu yükseltir ve uzatır. Bundan ampisilinle gonore tedavisinde yararlanılır; bu indikasyonda iki ilaç birlikte verilebilir. Ampisilin'in yarılanma ömrü 80 dakika kadardır.

Ampisilin, kronik bronşitlerin akut alevlenmelerinde (özellikle *H. influenzae*'nin eradikasyonu için), ayrıca bu bakterinin diğer duyarlı bakterilerle birlikte çocuklarda ve bebeklerde etken olduğu akut otitis media'da, *E. coli* ve duyarlı diğer bakterilere (*P. mirabilis* ve *enterococcus*'lar gibi) bağlı üriner infeksiyonlarda kullanılır. *H. influenzae* menenjitinde ve *Shigella* dizanterisinde kullanımı direnç gelişimi nedeniyle oldukça kısıtlanmıştır. Bakteriyel menenjit olgularında, etken olan bakteri türü belli değilse başlangıçta ampisilin veya kloramfenikolle kombinasyonunun verilmesi artık tercih edilmemektedir. Bu kombinasyon yerine günümüzde daha çok 3. kuşak sefalosporinlerden sefotaksim veya seftriakson yeğlenmektedir. Bu durumdan sorumlu olan en önemli etken olan H. influenzae suşlarında giderek artan oranda beta-laktamaz sentezine rastlanmaktadır. Bakteriyel menenjitin diğer etkenleri olan pnömokoklara ve meningokoklara karşı ampisilin'in klinik etkinliği penisilin G'ninkine yaklaşık olarak eşit derecede bulunmuştur. Ancak, bakteri türü belirlenebilmiş ve adı geçen iki türden biri bulunmuş ise o taktirde penisilin G tercih edilir. Ampisilin'in menenjit tedavisinde yüksek dozda (günde 400 mg/kg) ve i.v. kullanılması tavsiye edilmektedir; bu durumda toksisitesi ve tedavinin maliyeti penisilin G'ye göre yüksektir. Enterokokal endokardit olgularında bir aminoglikozid antibiyotikle kombine olarak yüksek dozda i.v. kullanılır.

Yukarıda sayılan bakterilere bağlı idrar yolu infeksiyonlarında bakteremi varsa, ampisilin'in gene yüksek dozda (genellikle günde 6 - 12 g) ve i.v. kullanılması tavsiye edilir. Tifoda ampisilin kullanımı Salmonella suşlarında beta-laktamaz sentezindeki artış nedeniyle oldukça kısıtlanmıştır. Ancak bakterinin izole edilip duyarlık testlerinin belli olmasından sonra kullanılabilir.

Ampisilin'in tavsiye edilen dozu genelde infeksiyonun ciddiliğine göre 50 - 400 mg/kg'dır; dörde bölünerek 6 saatte bir verilir. Bu aralıkta doz yükseltildiği takdirde ampisilin ağızdan değil, parenteral (tercihan i.v.) kullanılmalıdır.

Ampisilin'in sık görülen özel bir yan tesiri infeksiyöz mononükleozlu hastalarda ve kronik lenfatik lösemi, böbrek yetmezliği ve hiperürisemi olgularında ve allopurinol adlı ürisemiyi düşürücü ilaç alanlarda sık olarak ciltte makülopapüler döküntü oluşturmasıdır.

Amoksisilin: Ampisilin'in fenil yan zinciri üzerine bir hidroksil grubu ilavesi ile elde edilen türevidir. Ondan en önemli farkı mide-barsak kanalından yaklaşık iki kez daha fazla bir oranda (% 90) ve daha hızlı absorbe edilmesi, aynı dozda oluşturduğu doruk kan düzeyinin ampisilin'inkinin yaklaşık iki katı olması ve daha uzun sürmesidir.. Besinlerin, amoksisilin'in mide ve barsaktan absorpsiyonu üzerine çok az azaltıcı etkisi vardır.

Amoksisilin vücutta ampisiline dönüşmez. Plazma proteinlerine, penisilin G ve V'ye (% 80 veya daha fazla) göre çok az, ampisilininkine yaklaşık olarak eşit bir oranda (ortalama % 20) bağlanır. Absorbe edilen dozun yaklaşık % 50 - 70'i değişmeden böbreklerden (özellikle tübüler salgılanma suretiyle) itrah edilir. Kalan kısmının büyük bölümü, ampisilin ile olduğu gibi, karaciğerden elimine edilir. Bu iki antibiyotik eşit dozda alındıklarında amoksisilin'in safra içindeki konsantrasyonu, ampisilin'inkinden daha yüksektir. Amoksisilin'in yarılanma ömrü 1 saat kadardır; bu değer ağır böbrek yetmezliğinde 8 saate çıkar. Amoksisilin interstisyel sıvıya, balgama, orta kulak sıvısına ve nazal sinus salgısına, ampisilin'e göre daha fazla geçer ve daha fazla konsantre olur. Balgamdaki konsantrasyonunun, aynı dozda ampisilin ile olanın beş katına kadar çıkabildiği bildirilmiştir. Ancak balgamdaki konsantrasyonu, gene de kandakinden önemli ölçüde düşük kalır, Şöyle ki ortalama bir değer olarak amoksisilin'in balgamdaki konsantrasyonu kandakinin 1/5'idir;ampisilin için ise bu oran 1/20 dolayındadır.

Amoksisilin, duyarlı bakterilere bağlı solunum yolu infeksiyonları, akut otitis media, üriner infeksiyonlar ile diğer indikasyonlarda ampisilin kadar etkinlik gösterir. Çocuklarda otitis media tedavisinde, beta-laktamaz salgılayan rezistan H. influenzae'ye bağlı olgular hariç, penisilin V ve eritromisin'den daha etkili bulunmuştur. Grup A streptokoklara karşı etki gücü penisilin V'ninkine yaklaşık olarak eşittir. 2009 yılında yayınlanan Amerikan Kalp Birliği ("American Heart Association") kılavuzunda, çocuklarda streptokokal farenjitin tedavisinde günde 50 mg/kg veya maksimum 1 gram, günlük tek doz amoksisilin'in 10 gün süreyle kullanımı öneriler arasında yer almaktadır.

Amoksisilin'in tavsiye edilen optimal günlük dozu 25-50 mg/kg'dır; bölünerek 8 saatte bir uygulanır. Genellikle ağızdan verilir; i.v. veya i.m. injeksiyonla veya i.v. infüzyonla da uygulanabilir.

Üriner infeksiyonlarda erişkinde 10-12 saat ara iki kez 3 g, gonorede 1 g probenesid ile tek doz halinde 2-3 g ve akut otitis media'lı çocuklarda (3-10 yaş) iki gün günde 2 kez 750 mg verilir.

Yan tesirleri bakımından ampisiline benzer; onun gibi görece sık olarak cilt döküntülerine neden olabilir. Ancak bu ilacı alanlarda diyare, ampisilin alanlara göre daha seyrek görülür; bunun nedeni amoksisilin'in absorpsiyonunun çok fazla olması nedeniyle feçeste fazla kalmaması ve kolona fazla erişmemesidir.

Ampisilin esterleri: Ampisilin'in tiazolidin halkası üzerindeki serbest karboksil grubunun uygun organik bazlarla esterleştirilmesi sonucu oluşan **bakampisilin pivampisilin, lenampisilin** ve **telampisilin,** ampisiline göre daha lipofilik bileşiklerdir ve mide-barsak kanalından ona göre çok daha fazla bir oranda absorbe edilirler ve absorpsiyonları birlikte alınan besinlerle etkilenmez. Barsak çeperi ve karaciğerden geçerken ampisilin'e hidroliz edilerek etkinlik kazanırlar. Kan düzeyleri, eşdeğer dozda ağızdan verilen ampisilin'inkine göre yaklaşık 2 kez daha yüksektir. Ampisilin'in biyoyararlanımı daha yüksek bir benzeri olan amoksisilin'in varlığı ve gastrointestinal yan tesirlerinin (özellikle diyare) ampisilin'inkinden daha sık oluşması, ayrıca fiyatlarının yüksekliği nedeniyle ampisilin esterleri fazla ilgi bulmamışlardır. Bakampisilin Türkiye'de pazarlanmıştır.

Bakampisilin: Ampisilin'in 1-etoksikarboniloksietil esteridir. Ön-ilaçtır, kendisinin antibakteriyel etkinliği yok denilecek kadar düşüktür. Mide-barsak kanalından ampisiline göre daha çabuk ve daha fazla (%95) absorbe edilir. 1.4 mg bakampisilin yaklaşık 1 mg ampisiline eşdeğerdir. Günlük olağan dozu 0.8-1.6 g'dır; ikiye bölünerek 12 saat ara ile verilir.

5. Antipsödomonal penisilinler

Bunlar, karboksipenisilinler olan karbenisilin ve tikarsilin ile asilüreidopensilinler olan mezlosilin, piperasilin ve azlosilin'dir. Hepsi de sadece parenteral kullanılırlar; mide-barsak kanalından absorpsiyon oranları çok düşük olduğu için ağızdan kullanılmazlar. Ancak karbenisilin'in daha fazla lipofilik olan ve ağızdan alınabilen iki esteri yapılmıştır; bunlar karindasilin (indanil karbenisilin) ve karfesilin'dir.

Bu gruptaki ilaçların ampisilin ve benzeri ilaçlardan antibakteriyel spektrumları bakımından farkları, Grup 1 kromozomal beta-laktamaz sentezleyerek onlara dirençli olan *P.aeruginosa*, indol-pozitif Proteus türleri, *Enterobacter* türleri ile *Bacteroides fragilis*'e karşı etkili olmalarıdır. Ancak Grup 1 (sınıf I) beta-laktamazları yüksek oranda sentezleyen "baskıdan kurtulmuş/dereprese" suşlara karşı etkinlikleri yoktur. Diğer penisilinler gibi bakterisid etkinlik gösterirler. Bu tür penisilinler plazmid aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlar tarafından kolayca yıkılırlar.

***Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı** etki gücü en düşük olan karbenisilindir. Tikarsilin ve mezlosilin bu bakteriye karşı karbenisiline göre dört kez ve **azlosilin** ve **piperasilin** 8 kez daha güçlü etkilidir. Son ikisi halen en **güçlü antipsödomonal etkinlik gösteren penisilinler**dir. Ancak, ampisilin ve benzeri penisilinlerin etkilediği diğer enterik gram-negatif basillere karşı azlosilin'in etkinliği (fakat piperasilin'inki değil); tikarsilin ve mezlosilin'inkinden daha düşüktür. Sözkonusu penisilinler pahalı ilaçlar oldukları için esas olarak, sadece diğer gruplardaki penisilinlerin etkilemediği yukarıda sayılan bakterilere bağlı infeksiyonların tedavisi için kullanılmalıdır. Aynı bakterilere karşı etkili olan gentamisin ve diğer **aminoglikozidlerle kombine** olarak kullanılmaları gerekebilir. Hatırda tutulması gereken bir nokta, antipsödomonal penisilinlerle aminoglikozidler arasında **kimyasal geçimsizlik** (inkompatibilite) bulunmasıdır. Bu nedenle aynı injektör veya aynı parenteral sıvı içinde karıştırıldıkları zaman biri diğerini kimyasal kompleks oluşturmak suretiyle inaktive eder. Bundan ötürü farklı yerlere veya farklı zamanda uygulanmaları gerekir. Sözkonusu kimyasal etkileşme vücutta, kan ve diğer vücut sıvılarında oluşan konsantrasyonlarda (böbrek yetmezliğine bağlı düşük itrah durumu hariç) belirgin derecede olmaz ve tedavi sorunu oluşturmaz.

Bu ilaçlardan ilk bulunanlar karboksipenisilinler olan karbenisilin ve tikarsilin'dir. Bunlar disodyum tuzu şeklinde yapılmışlardır; bu nedenle yüksek dozda verildiklerinde önemli ölçüde sodyum yüklenmesine neden olurlar. Karbenisilin artık kullanılmamaktadır. Asilüreidopenisilinler ise monokarboksilik bileşiklerdir, monosodyum tuzu şeklinde yapılmışlardır; bu nedenle sodyum içerikleri düşüktür.

Asilüreidopenisilin'ler: Penisilinlerin antibakteriyel spekturumunu genişletmek ve daha güçlü antipsödomonal etkili ve aminoglikozidlerden daha az toksik bir ilaç bulmak için yapılan incelemeler sonucu geliştirilmişlerdir. Gram-negatif bakterilere karşı etkinliklerinin yüksek olmasının nedeni, hücre çeperine sokulma yeteneklerinin ve penisilinlerin periplazmik aralıktaki hedef enzimlerine afinitelerinin yüksek olmasıdır. Ancak moleküler yapılarının bu üstünlüğü yanında, **beta-laktamazlara karşı daha duyarlı** olmak gibi istenmiyen özellikleri de vardır. Karbenisilin ve benzerlerine göre, plazma proteinlerine daha az bağlanırlar; onlar gibi çok az metabolize edilirler. Büyük ölçüde **böbreklerden ve değişmeksizin** itrah edilirler; ancak onlara göre daha fazla bir oranda safra içinde itrah edilirler. Bu yoldan da itrah edilmeleri nedeniyle böbrek yetmezliği olgularında eliminasyon yarılanma ömürleri görece az uzar; yaklaşık 1 saatlik normal değerinden, en fazla 4 saate kadar çıkar. Bu durumda vücutta önemli ölçüde birikme olmaz. Diğer bir özellikleri, **doza-bağımlı kinetik** göstermeleridir. Bu nedenle dozlarını, tavsiye edilen doz aralığının ötesinde artırmaktan sakınmak gerekir. Belirli bir dozdan sonra ekstrarenal itrah (safra içine olan) doygunluğa erişir ve ufak bir doz artması vücuttaki ilaç konsantrasyonunu orantısız derecede fazla artırır.

Penisilin G'nin etkili olduğu bakteri türlerine karşı genellikle ondan daha etkili değillerdir. Aşağıdaki gram-negatif bakterilere karşı **aminopenisilinler ve karboksipenisilinlerden daha güçlüdürler**: *Klebsiella, E. coli,*

Serratia, indol-pozitif *Proteus, Enterobacter* ve *Citrobacter* türleri. En başta gelen üstünlükleri ***P. aeruginosa*** **ve** ***Klebsiella*****'ya etkin penisilinler** olmalarıdır. Ancak Klebsiella'da "genişlemiş spektrumlu" beta-laktamaz sentezi, *P. aeruginosa*'da ise yüksek oranda sentezlenen kromozomal beta-laktamazlar nedeniyle direnç gelişmesi söz konusudur. Bu nedenle bu antibiyotiklerin kullanımı sırasında yerel antimikrobiyal direnç verilerinin göz önünde bulundurulması gereklidir. Azlosilin'in *Klebsiella*'ya karşı etkinliği diğer ikisininkinden düşüktür.

Enterobacteriaceae **grubunun** türlerine karşı in vitro etki güçlerinin sırası aşağıdaki şekildedir : Piperasilin > Mezlosilin > Azlosilin. ***P. aeruginosa***'ya karşı in vitro etkinlik sırası ise Piperasilin > Azlosilin > Mezlosilin şeklindedir; ancak bunun klinik (in vivo) uygulamadaki önemi gösterilmemiştir. İn vitro incelemelerde antibakteriyel etkinlik yönünden belirgin üstünlüklerine karşın, tedavide karbenisilin ve tikarsiline göre üstünlüklerini (özellikle *Pseudomonas* ve *Klebsiella* infeksiyonları dışında) belirliyen klinik incelemeler fazla değildir. Asilüreidopenisilinlerin ağır infeksiyonlarda (özellikle *Pseudomonas* ve *E. cloacae* suşlarıyla gelişen) tek başlarına değil, bir aminoglikozid ile birlikte kullanılmaları tavsiye edilir. Asilüreidopenisilinler, ampisilin ve benzerlerine göre oldukça yüksek fiyatlıdır.

Klinik incelemelerde açıkça ortaya konulmamakla beraber, aşağıdaki noktalarda da karbenisilin ve tikarsilin'e potansiyel olarak **üstünlük gösterebilirler:** (i) sodyum yükleri daha düşüktür, (ii) bu nedenle daha seyrek hipokalemi yaparlar, (iii) trombosit fonksiyonunu daha az bozarlar, (iv) böbrek yetmezliği olgularında daha az birikirler.

Asilüreidopenisilinlerden piperasilin halen Türkiye'de pazarlanmıştır. **Mezlosilin** sistemik infeksiyonlarda günde 225-300 mg/kg dozunda parenteral (i.m. veya i.v.) uygulanır. Bu dozlar dörde veya altıya bölünerek 4 veya 6 saatte bir injekte edilir. İntravenöz uygulama yavaş (5 dakikada) injeksiyon veya i.v. infüzyon şeklinde yapılmalıdır. Bir tarafa 2 g'den fazla i.m. injeksiyon yapılmamalıdır. **Piperasilin**'in günlük dozu ve uygulama şekli mezlosilininkine benzer. Her iki ilacın da i.m. injeksiyonları derin yapılmalıdır.

Tikarsilin: Karbenisilin'den daha güçlü antipsödomonal etkinlik gösteren bir karboksipenisilindir. Sadece parenteral olarak ve yukardaki indikasyonlarda kullanılır. Mutad dozu, 6-8 saate bir ve ağır infeksiyonlarda 4 saatte bir 3 g'dır; bu doz 2 saat süren i.v. infüzyonla verilir. Çocuk dozu 6-8 saatte bir ve yeni doğanda 12 saatte bir 80 mg/kg'dır. Bir dönem Türkiye'de potasyum klavulanat katılmak suretiyle güçlendirilmiş preparatı (Timentin) pazarlanmıştır. Ancak bu preparat halen piyasadan çekilmiş durumdadır.

Beta–laktamaz inhibitörleri ve penisilinlerle kombine preparatları

Bakterilerde beta-laktamaz enzimlerinin üretimi, penisilinlere karşı doğal ve kazanılmış dirençte en önemli ve en yaygın bir faktör olduğu için, penisilinlerin etki gücünün artırılması ve spektrumun genişletilmesi amacıyla ilaç yapımcıları **iki yaklaşıma** başvurmuştur: (i) Beta-laktamaza dayanıklı penisilinlerin geliştirilmesi: Bunun örnekleri daha önce belirtilmiştir. (ii) Beta-laktamazları inhibe eden enzim inhibitörlerinin geliştirilmesi: Bunların örnekleri, aşağıda belirtilen klavulanik asid, sulbaktam ve tazobaktamdır. Bu maddeler, beta-laktamazların **"intihar ettiren"** (suicidal) **inhibitörüdürler.** Bu kavrama göre inhibitörler ve beta-laktam molekülleri enzime yarışmalı olarak bağlanır, ardından enzim ve inhibitör arasında kalıcı kovalan bir bağ oluşur. Bu şekilde meydana gelen enzim-inhibitör kompleksi içinde her iki molekül de etkisiz hale gelir. Ufak bazı aktivite ve farmakolojik özellik farklılıkları dışında her üç beta-laktamaz inhibitörü de klinik açıdan birbirine eşdeğer aktiviteye sahiptir.

Başlangıçta beta-laktamaz inhibitörleri özellikle plazmid aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazları olan bakterilere karşı yüksek aktivite gösterirken, günümüzde bakteriler değişik mekanizmalarla bu maddelere karşı direnç geliştirmeye başlamışlardır. Kromozomlar aracılığıyla sentezlenen C sınıfı beta-laktamazlara karşı beta-laktamaz inhibitörlerinin, az sayıda istisna dışında, bir etkinliği yoktur. **İnhibitörlere direnç gelişimine** neden olan başlıca mekanizmalar şunlardır: (i) bakteride birden fazla türde beta-laktamaz sentezlenmesi, (ii) plazmidler aracılığıyla etkinliği yüksek fazla miktarda beta-laktamaz sentezlenmesi ve (iii) inhibitöre rezistan TEM-tipi (IRT) beta-laktamaz varlığı. Aslında penisilinler, sefalosporinler ve aztreonam da beta-laktamazları inhibe ederler; fakat hem "kötü" substrat olmalarından dolayı yarışmalı ve geri-dönüşlü inhibitörlerdir ve hem de bunlardan bazıları (ampisilin ve sefoksitin gibi) aynı zamanda enzim indüksiyonu da yapar.

Klavulanik asid ve sulbaktam: Bu iki geri-dönüşsüz beta-laktamaz inhibitöründen ilki, *Streptomyces clavuligeris*'den elde edilen klavam türevi bir antibiyotiktir. İkincisi penisilanik asidin sulfon türevidir. İkisi de tuz (sodyum veya potasyum klavulanat ve sulbaktam sodyum) şeklinde kullanılır. Her iki inhibitör de çeşitli gram-pozitif ve gram-negatif aerobik ve anaerobik mikroroganizmalar tarafından üretilen beta-laktamazların spesifik inhibitörüdür. Bu inhibitörler başta Bacteroides türleri olmak üzere, *Citrobacter diversus, Klebsiella* türleri, *Proteus vulgaris*'in kromozomal enzimlerini, stafilokokların sentezlediği beta-laktamazları, TEM-1, SHV-1 gibi genişlemiş spektrumlu beta-laktamazları (GSBL) inhibe eder. Bazı D sınıfı beta-laktamazların yanısıra, Morganella morganii'nin C sınıfı kromozomal beta-laktamazı da sulbaktam tarafından inhibe edilir. Sulbaktam'ın önemli özelliklerinden biri *Bacteroides fragilis* ve *Acinetobacter* türleri üzerine antibakteriyel etki göstermesidir. Bu inhibitör ayrıca bazı C sınıfı kromozomal beta-laktamazlara karşı da etkili olmakla birlikte, bu etkinlik plazmid aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlara kıyasla daha düşüktür ve klinik açıdan anlamlı bir yarar sağlamaz.

Penisilinler ve çoğu sefalosporinler bakterilerde PBP1 ve PBP3'ü inhibe ederek antibakteriyel etkinliklerini gösterirler. Sulbaktam gram-negatif bakterilerde PBP2'ye bağlanarak inhibisyona yol açar. Bu özellik tek başına antibakteriyel etkinliğe yol açmamakla birlikte, sefalosporin veya penisilinlerle kombine edildiğinde antibakteriyel etkinliğin güçlenmesine neden olur. Sulbaktam bakterilerde kromozomal beta-laktamaz indüksiyonuna neden olmaz. Klavulanik asid, özellikle yaşlılarda ve erkeklerde, kolestatik sarılık yapabilir.

Sulbaktam mide-barsak kanalından, klavulanik aside göre daha az absorbe edilir; ancak sulbaktam + ampisilin içeren kombinasyon, kompleks yapılarak ön-ilaç (**sultamisilin**) şekline getirildiğinden absorpsiyonu artırılmıştır ve oral kullanılabilir. Sulbaktam BOS içine diğerine göre daha fazla girer. Sulbaktam sulu ortamda diğerine göre daha stabildir. Klavulanik asid bazı bakterilerin (*Morganella morganii* ve *Citrobacter freundii* gibi) beta-laktamazlarını **indükler;** bunu sonucu kendilerinin yıkımı artabilir ve etkinlikleri azalabilir. Ancak inhibisyon, çoğu zaman indüksiyona egemen olduğu için bu durum klinikte genellikle bir sorun yaratmaz. Eliminasyon yarılanma ömürleri 1 saat kadardır.

Tazobaktam: Triazolilmetilpenisilanik asidin sulfon türevidir. *S. aureus*'un salgıladığı beta-laktamazlar, Enterobacteriaceae türleri, *H. influenzae* ve *N. gonorrhoeae*'nin salgıladığı plazmid-aracılı TEM-1 enzimi ve *Klebsiella, Bacteroides fragilis* ve *Citrobacter diversus* tarafından salgılanan kromozom-aracılı enzimler gibi klinik önemi fazla olan birçok beta-laktamaz türünü güçlü bir şekilde inhibe eder. İn vitro etki gücü sulbaktam'ınkinden daha fazla ve klavulanik asidinki ile kıyaslanabilir derecededir. Kromozomal beta-laktamazları indüklemez. Piperasilin ile kombine edilmiş müstahzarları (Tazocin) kullanılır. Bu kombinasyon, piperasilin'in geniş olan spektrumunu *Enterobacteriaceae* türlerinin, *S. aureus* ve *Bacteroides*'lerin beta-laktamaz salgılayan birçok suşunu kapsayacak şekilde genişletir.

Amoksisilin + klavulanik asid kombinasyonu (koamoksiklav), Augmentin, Bioment ve benzerleri): Amoksisilin'in antibakteriyel etkinliğini, beta-laktamaz üretmeleri nedeniyle ona rezistan olan, yukarıdaki bakteri türlerini kapsayacak şekilde genişletir. Bu bakterilere bağlı otit, sinüzit ve diğer yukarı solunum yolu infeksiyonları, akciğer infeksiyonları, cilt, yumuşak doku (selülit gibi), dental ve kemik infeksiyonları, gonokokal uretrit, intrapelvik ve intraabdominal infeksiyonların ve hayvan ısırığının tedavisinde kullanılır. Müstahzarlarında **amoksisilin/klavulanik asid oranı değişiktir.** Bunlar arasında 4/1, 5/1, 7/1 ve son zamanlarda çıkartılan 16/1'lik olanlar sayılabilir. Kombinasyon içindeki amoksisilin oranının artırılması özellikle penisiline dirençli pnömokok suşlarının eradikasyonu ve ilacın günde iki kez kullanımına olanak sağlamak içindir. Bazı ülkelerde 2:1 oranlı şekilleri de vardır. Halen Türkiye'de tablet, süspansiyon, intravenöz kullanıma özgü flakon şekli ve çift yitilikli (fort) süspansiyon şekilleri pazarlanmıştır. Dozu, içindeki amoksisiline göre belirtilir.

Ampisilin + sulbaktam kombinasyonu (Duocid, Alfasid ve benzerleri): Ampisilin'in antibakteriyel etkinliğini beta-laktamaz üretmeleri nedeniyle ona karşı direnç kazanmış ve böyle olmasaydı duyarlı olabilecek olan, yukardaki bakteri türlerini kapsayacak şekilde genişletir. Bu bakterilere bağlı otit, sinüzit ve diğer yukarı solunum yolu infeksiyonları, akciğer infeksiyonları, cilt, yumuşak doku, dental ve kemik infeksiyonları, gonokokal uretrit, pelvik inflamatuvar hastalık ve intraabdominal infeksiyonların tedavisinde kullanılır. Müstahzarlarında **ampisilin/sulbaktam oranı** 2/1'dir. Türkiye'de i.m. veya i.v. kullanılmaya özgü 0.25, 0.5 g ve 1 g ampisilin içeren şekilleri ve ayrıca kombinasyonu bir ön-ilaç olan sultamisilin şeklinde içeren oral şekilleri (375 mg'lık ve 750 mg'lık tablet ve 250 mg/5ml'lik oral süspansiyon) pazarlanmıştır. Dozu, içindeki ampisiline göre belirtilir. Bu kombinasyonun oral biyoyararlanımı sorgulanmaktadır.

Tikarsilin + klavulanat kombinasyonu (Timentin): Dünyada ilk pazarlanan parenteral penisilin ve beta-laktamaz inhibitör kombinasyonudur. Diğer inihibitör kombinasyonlarında olduğu gibi tikarsiline karşı duyarlı bakterilerde bu kombinasyonun kullanımı ek bir avantaj sağlamaz. Antibakteriyel etkinliği beta-laktamaz sentezleyen *S. aureus, N. gonorrhoeae, H. influenzae, M. catarrhalis, Klebsiella, Proteus* ve *Bacteroides* suşlarına karşıdır. C sınıf beta-laktamaz sentezleyen gram-negatif bakterilere ve metisiline-dirençli S. aureus suşlarına etkinliği yoktur. Farmakolojik özellikleri tikarsiline benzer. Kombinasyon içindeki her iki antibiyotiğin de serum yarılanma ömürleri 1 saat dolayındadır. Klinikte bakteremi, üriner infeksiyon, intraabdominal ve pelvik infeksiyonlar, osteomyelit, ve cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Aminoglikozidlerle kombinasyonu febril nötropenik hastalarda ampirik tedavide kullanılır. Klinik müstahzarlarında tikarsilin/klavulanat oranı yaklaşık 15/1 veya 30/1 şeklindedir. 3.1 veya 3.2 gram'lık kombinasyonlar içinde 0.1 veya 0.2 gram klavulanik asid bulunur.

Piperasilin-tazobaktam kombinasyonu (Tazosin): En son kullanıma giren kombinasyondur. Diğer inhibitörlerde olduğu gibi C sınıfı beta-laktamazlara karşı etkisiz, buna karşın S. aureus tarafından sentezlenen, ayrıca TEM ve SHV türevi genişlemiş spektrumlu enzimler dahil plazmid-aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlara etkilidir. CTX-M tipi ESBL'ler üzerine diğer inhibitör kombinasyonlarına kıyasla daha etkilidir. *B. fragilis* üzerine de etkisi vardır. Ticari müstahzarı içinde piperasilin/tazobaktam oranı 8/1 dir. Etki spektrumu tüm inhibitör kombinasyonları içinde en geniş olanıdır. Klinik kullanım alanı tikarsilin + klavulanat kombinasyonuna benzer şekildedir. Nozokomiyal pnömoni, intraabdominal infeksiyonlar, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, polimikrobiyal diğer infeksiyonlar ve febril nötropeni tedavisinde tek başına veya aminoglikozidlerle kombine halde kullanılabilir. Günlük toplam olağan dozu erişkinlerde 12 gram piperasilin/1.5 gram tazobaktam'dır ve üç veya dört eşit doza bölünerek verilir.

PENİSİLİNLERİN KULLANILIŞI

Penisilinler, güçlü bakterisid ilaçlar olmaları, alerjik olmayan kimselerde toksisitelerinin çok düşük olması ve, yeni çıkanlar hariç, düşük fiyatlı olmaları nedeniyle infeksiyonların tedavisi için ve kısıtlı sayıda indikasyonda profilaksi için en sık kullanılan antibiyotiklerdir.

Tedavi için kullanılışları

Penisilinler aşağıdaki infeksiyonların tedavisinde kullanılırlar:

1) Üst solunum yolu infeksiyonları: Bakteriyel tonsilit olgularının çoğu grup A beta hemolitik streptokoka (*S. pyogenes'e*) bağlıdır. Ancak bu tür infeksiyonların tüm akut tonsillit olgularının ancak %15 kadarını oluşturduğu, geri kalan olguların çoğunda ise etkenlerin viral kökenli olduğu unutulmamalıdır. Oral penisilin V ile 10 gün süren tedavi yapılır. Bunun yerine 1.200.000 Ü. tek doz halinde benzatin-penisilin G veya 10 gün boyunca günde 600.000

Ü i.m. prokain-penisilin G injeksiyonu uygulanabilir. İnfeksiyöz mononükleoz olasılığı dışlanmak koşuluyla, ağızdan penisilin V yerine amoksisilin veya ampisilin kullanılabilir. **Akut sinüzitte,** infeksiyon etkeni sıklıkla *S. pneumoniae* veya *H. influenzae* olduğundan amoksisilin ve ampisilin ile tedavi tercih edilir. Alternatif tedavide oral beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları ve 2. kuşak sefalosorinler kullanılabilir. Difteride parenteral penisilin G uygulanır; alternatifi eritromisindir. Taşıyıcıların tedavisinde benzatin penisilin, veya oral eritromisin kullanılır. **Epiglottitis**'te infeksiyon etkeni genellikle H. influenzae'dir. Tedavi için i.v. ampisilin kullanılabilir. Bakteri suşu ampisiline dirençli ise 3. kuşak sefalosporin tercih edilmelidir. Ancak *H. influenzae* tip b'ye karşı etkin bir aşının kullanıma girmesiyle bu bakteriye bağlı epiglottit olguları belirgin derecede azalmıştır. **Akut otitis media** genellikle *S. pneumoniae, H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e bağlıdır. Amoksisilin ile tedavi edilebilir; ancak olguların yaklaşık 1/3'ünde bakteriyel bir etken bulunmadığı hatırda tutulmalıdır.

2) Alt solunum yolu infeksiyonları: Penisilin G'ye duyarlı (MİK≤2 μg/ml) S. pneumoniae'ye bağlı pnömonide penisilin G uygulanır. Penisiline orta duyarlı (MİK 4 μg/ml) S. pneumoniae'ye bağlı pnömonide penisilin G yüksek dozda (günde 20.000.000 ünite) uygulanır. Ancak in vitro direnç ve penisilinin klinik etkinliği arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulmamıştır. Dirençli (MİK ≥8 μg/ml) suşlar dışında yüksek doz penisilin G ile streptokokal pnömoninin tedavi edilebileceği görüşü genel olarak kabul görmektedir Bebeklerin ve küçük çocukların H.influenzae'ye bağlı pnömonilerinin tedavisi parenteral ampisilin veya oral amoksisilin ile yapılır. Ancak beta-laktamaz üreten suşlarla gelişen infeksiyonlar için tercih sefotaksim veya seftriakson olmalıdır. Nozokomiyal pnömonilerde etken, *P. aeruginosa* ise asilüreidopenisinleri genellikle bir aminoglikozid ile kombine uygulamak gerekir; eğer etken metisiline-duyarlı *S. aureus* ise penisilinaza-dayanıklı penisilin, birinci kuşak sefalosporin veya sulbaktam-ampisilin kullanılır. Aspirasyon pnömonisi gibi anaerob bakterilerin rol oynadığı durumlarda penisilin G yüksek dozda kullanılır.

Kronik bronşitin akut alevlenmelerine karşı sultamisilin, ko-amoksiklav, 2. kuşak oral sefalosporinler ve yeni makrolid türevleri (klaritromisin veya azitromisin) ile genellikle başarılı sonuç alınır. Gram-pozitif bakterilere etkili yeni kinolonlar alternatif tedavi ajanlarıdır.

3) Cilt ve yumuşak doku infeksiyonları: Pyodermalar stafilokoklara bağlı ise penisilinaza - dayanıklı penisilinlerle, streptokoklara bağlı ise oral penisilin V ile veya parenteral penisilin G ile tedavi edilirler. **Erisipel, erisipeloid ve streptokokal lenfanjitte** en tercih edilen ilaç penisilin G'dir. Olguların 1/4'e kadar varabilen bir bölümünde bakteremi olduğundan ilk 24-48 saat boyunca parenteral penisilin G uygulanması esastır; daha sonra oral penisilin V'ye veya amoksisilin'e geçilebilir. **Selülit,** *S. aureus*'a bağlı ise penisilinaza-dayanıklı penisilinlerle, streptokoklara bağlı ise penisilin G ile tedavi edilir. Hastane dışında gelişen cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında son yıllarda giderek artan oranda MRSA'nın etken olduğu akılda tutulmalıdır. Beta-laktam antibiyotiklerle tedavinin başarısız kalması etkenin MRSA olduğuna işaret edebilir. Surgical Infection Society tarafından 2009 yılında yayınlanan bir kılavuzda, hastane dışından gelen cilt ve yumuşak doku infeksiyonlu hastalarda başlangıç tedavisinin MRSA'yı da kapsayacak şekilde düzenlenmesi önerilmiştir. Çocukların *H. influenzae*'ya bağlı selülitinde amoksisilin genellikle yeterlidir: bakteri direnç gösteriyorsa oral beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları kullanılabilir. **Postoperatif yara infeksiyonlarında** etken *S.aureus* (bu tür enfeksiyonlarda en sık görülen etkendir) ise uygun bir penisilin kullanılabilir; anaerobik bakterilere veya dirençli enterobakterilere (Proteus türleri gibi) bağlı durumlarda penisilinler dışındaki kemoterapötiklere başvurulur. İnfekte yanıklarda etken genellikle *P. aeruginosa* olduğundan antipsödomonal etkili bir penisilin ile bir aminoglikozid kombinasyonu kullanılır. Tetanos ve gazlı gangrenin tercih edilen ilacı yüksek dozda parenteral penisilin G'dir.

4) Santral sinir sistemi infeksiyonları: Meningokokal menenjitin tedavisi i.v. penisilin G ile yapılır. Pnömokoklarda artan penisilin direnci nedeniyle S. pneumoniae'ye bağlı menenjitlerin tedavisinde penisilin ancak duyarlı suşlar (MİK≤0.06 μg/ml) için kullanılır. Dirençli suşlar (MİK ≥0.12 μg/ml) için sefotaksim, seftriakson veya vankomisin tercih edilir. ***H. influenzae* menenjitinde** yüksek dozda ampisilin, duyarlı suşlar için ilk tercih edilecek ilaçtır. Ampisiline dirençli *H. influenzae*'nin yaptığı menenjitte bu ilaç yerine sefotaksim veya seftriakson kullanılır. Grup B streptokoklara bağlı **neonatal menenjit,** penisilin G veya ampisilin ile tedavi edilebilir; fakat bu tür streptokokların diğer tür streptokoklara göre daha az duyarlı olması nedeniyle adı geçen penisilinlerin bir aminoglikozid ile kombine kullanılması tavsiye edilir. Bu tür menenjitte koliform bakterilerin etken olabilmesi nedeniyle de aminoglikozid kullanılması gerekir. Listeria monocytogenes menenjiti yüksek doz penisilin G veya ampisilinle tedavi edilir.

Beyin abselerinin tedavisinde cerrahi girişim yanında, absenin yerine göre, değişik kemoterapötiklerle tedavi yapılır. Bu tür infeksiyonlardan genellikle karma bir bakteriyel flora sorumludur. Anaerobik bakteriler hemen daima etkenler içinde yer alırlar. B. fragilis'in etken olma olasılığı genellikle düşük olduğundan penisilin G streptokoklara ve anaeroblara etkinliği nedeniyle kullanılabilir. Ancak özellikle orta kulak iltihabına sekonder olarak gelişen infeksiyonlarda gram-negatif bakterilerin etken olma sıklığındaki artış nedeniyle 3. kuşak sefalosporinler metronidazol ile kombine olarak kullanılabilirler. Sulbaktam-ampisilin kombinasyonu beyin abselerinin tedavisinde kullanılmış ve başarılı bulunmuştur.

5) İnfektif endokarditler: Viridans streptokok endokarditinde en az iki hafta yüksek dozda (20-24 milyon Ü/gün) penisilin G ile gentamisin kombinasyonu uygulanır. Penisilin G tek başına 4 hafta süreyle verilebilir. Penisiline dirençli viridans streptokok endokarditinde alternatif ilaç seftriaksondur. Enterokoklara bağlı endokarditte, penisilin ve gentamisin kombinasyonu 6 hafta süreyle verilir.

6) Gastrointestinal ve intraabdominal infeksiyonlar: Shigella'ya bağlı enteritlerde ampisilinin kullanım alanı direnç gelişimi nedeniyle çok azalmıştır. Amoksisilin, yeterli derecede etkili değildir. Duyarlı **Sal-**

monella infeksiyonlarında (tifo dahil), amoksisilin, ampisilin ve ko-trimoksazol, seftriaksonunun ve fluorokinolonların alternatifi olarak kullanılabilecek ikinci sıradaki ilaçlardır. **Safra yolları infeksiyonlarmda**, enterokokları ve gram - negatif enterobakterileri kapsayan karma bir flora sorumludur. Bunlara karşı ampisilin ile bir antipsödomonal aminoglikozid veya sefalosporin kombinasyonu kullanılır. Ampisilin veya piperasilin ile kombine beta-laktamaz inhibitörleri bu indikasyon için iyi birer seçenektir. Barsak perforasyonuna bağlı **peritonitlerde** aerobik gram - negatif basiller, anaeroblar (özellikle *Bacteroides fragilis*) ve nadiren enterokokları içeren karma bir flora, infeksiyon etkenidir. Bu durumda bir antipsödomonal penisilin ile bir aminoglikozid kombinasyonu uygulanabilir. Alternatif ilaçlar "ampisilin-sulbaktam" veya piperasilin-tazobaktam kombinasyonudur. ***Helicobacter pylori*'nin neden olduğu gastritlerin tedavisinde** amoksisilin üçlü kombinasyon rejiminin bir komponentini oluşturur (bkz. 95. Konu).

7) İdrar yolu infeksiyonları: Hastane dışında, genç kadınlarda gelişen akut sistitlerin % 90'ından fazlasında etken *E.coli*'dir. Bunlara karşı oral ampisilin veya amoksisilin kullanılabilir. Ancak *E. coli*'de artan beta-laktamaz sentezi bu indikasyonda kullanımlarını çok kısıtlamıştır.. Bu tür hastalarda eğer ampisilin veya amoksisilin kullanılacaksa 5 gün süreyle verilmelidir. Daha kısa süreli tedavilerde infeksiyon tekrarlayabilir. **Komplikasyonlu idrar yolu infeksiyonlarında** (akut pyelonefrit ve benzerleri) *E.coli* yanında *Proteus* ve *Pseudomonas* dahil çeşitli diğer gram-negatif bakteriler de tek başına ve birlikte rol oynarlar. Bu tip infeksiyonların tedavisi idrar numunesinde üretilen etkenin antibiyotik duyarlılığına göre planlanmalıdır. Tedavi genellikle ateşin düşmesi ve hastanın genel durumunun düzelmesine kadar geçen sürede parenteral antibiyotiklerle, ardından oral preparatlarla toplam 10-14 gün süreyle yapılır. **Akut ve kronik prostatitlerin** tedavisinde penisilinlerin rolü son derecede kısıtlıdır. Bu indikasyonda ilk seçilecek ilaçlar arasında fluorokinolon türevleri yer alır.

8) Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: Sifiliz tedavisinde en tercih edilen ilaç penisilinlerdir. Gonoreye karşı ağızdan 1 g probenesid ile birlikte tek doz halinde ya ağızdan 2-3 g amoksisilin ya da 2.4 milyon ünite prokain-penisilin G* i.m. injeksiyonu uygulanır (probenesid Türkiye'de pazarlanmamıştır). Ancak gonokoklarda beta-laktamaz yapımına bağlı penisilin direnci son yıllarda ciddi boyutlarda artmıştır. Bu nedenle pensilin türevleri artık gonore tedavisinde pratik olarak kullanılabilir olmaktan çıkmıştır. Penisiline-dirençli olgularda kullanılacak alternatif ilaçlar seftriakson, veya fluorokinolon türevleridir. **Üretrit** olgularının büyükçe bir kısmı gonore şeklinde değil, Chlamydia trachomatis'e bağlı **non - gonokokal üretrit** şeklindedir; bunlarda penisilinler etkisizdir, tetrasiklinler (doksisiklin) öncelikle tercih edilir. **Erken sifiliz** (primer, sekonder veya bir yılı geçmeyen latent sifiliz) olgularında ya tek doz halinde 2.4 milyon Ü benzatin - penisilin G veya onun yerine 10 gün süre ile günde 600.000 Ü i.m. prokain-penisilin G uygulanır. Prokain-penisilin G'nin etkinliğini artırmak için ağızdan günde 1 g probenesid verilir; aksi takdirde dozunu 2 katına çıkarmak uygun olur.

Geç sifilizde haftada bir 2.4 milyon Ü i.m. benzatin-penisilin G, peşpeşe üç hafta uygulanır; bunun yerine 15 gün süre ile günde 600.000 Ü. i.m. prokain-penisilin G verilerek de tedavi yapılabilir. Penisilin tedavisine başlandıktan sonra, sekonder sifiliz olgularında daha sık olmak üzere, hızlı şekilde yokedilen spiroketlerden açığa çıkan toksinlere bağlı Herxheimer reaksiyonu şeklinde anafilaktoid reaksiyon meydana gelebilir. **Kadınların pelvik inflamatuvar hastalığında** etken, gonokoklar, Chlamydia ve anaerob (özellikle *Bacteroides fragilis*) ve aerob gram-negatif basiller olabilir. Genellikle hastalık karma floraya bağlıdır. Bu durumda antipsödomonal penisilinler veya beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarıyla birlikte doksisiklin kombine kullanılabilir.

9) Kemik ve eklem infeksiyonları: Septik artritler de, hastalık etkeni olan bakterinin türü hastanın yaşına göre değişir. Etkenin türüne göre penisilin G, penisilinaza-dayanıklı penisilin veya ampisilin kullanılır. **Osteomyelitte** etken *S. aureus* olduğunda, penisilinaza-dayanıklı penisilin ile parenteral tedavi yapılır; **yenidoğanların osteomyelitinde,** enterik bakteriler ve streptokoklar da etken olabilir; tedavi penisilinaza-dayanıklı penisilin + aminoglikozid kombinasyonu ile yapılır. Ancak ülkemiz koşullarında pensilinaza dayanıklı penisilin preparatlarının (flukloksasilin dışında) olmaması nedeniyle, bu endikasyonlarda sulbaktam-ampisilin veya amoksisilin-klavulanat kombinasyonları tercih edilir. Kemik ve eklem infeksiyonları akutsa, tedavi en az 6 hafta, kronik ise 3 - 6 ay sürmelidir. Bu tip infeksiyonlar içinde **diabetik ayak infeksiyonları** ciddi sorun yaratır. Etkenler genellikle anaerobların da yer aldığı karma bir floradan oluşur. Beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları bu tür hastaların tedavisinde tek ajan olarak iyi bir seçenektir.

10) Nötropenik hastalarda meydana gelen *Pseudomonas aeruginosa* septisemisi'nin tedavisinde bir antipsödomonal aminoglikozid ilaçla birlikte karboksipenisilinler veya asilüredopenisilinler kullanılır. Streptokok septisemilerinde penisilin G ile ve stafilokok septisemilerinde penisilinaza-dayanıklı bir penisilin ile tedavi yapılır. *E.coli, Salmonella, Shigella* ve *H.influenzae* gibi duyarlı gram-negatif bakterilerin yaptığı septisemilerde ampisilin kullanılabilir. Eğer bu bakteriler beta-laktamaz sentezleyerek penisiline dirençli hale geçmişlerse tedavi beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları ile sağlanır.

Amoksisilin, çocuklardaki Lyme hastalığında (Borrelia burgdorferi infeksiyonu) kullanılır.

11) Diğer infeksiyonlar: Aşağıdaki yazılı bakterilerin yaptığı infeksiyonların tedavisinde en tercih edilen ilaç penisilin G'dir: **aktinomikozis** (*Actinomyces israelii*), **antraks** (*Bacillius antracis*), tetanos (*Clostridium tetani*), **leptospirozis** (*Leptospira icterohaemorragica*) ve **Vincent anjini ve stomatiti** (*Fusobacterium infeksiyonu*). Tetanos-

* Türkiye'de prokain-penisilin G, takviyeli şeklinde bulunduğu için 600.000 Ü prokain-penisilin, birlikte 200.000 Ü kristalize penisilin G içeren 800.000 Ü (veya onun katları) takviyeli prokain-penisilin G olarak verilir.

ta penisilinle birlikte tetanos immünoglobülini de kullanılır. Ancak biyoterör amacıyla kullanılan şarbon (antraks) basili nedeniyle gelişen şarbonun tedavisinde beta-laktam antibiyotikler tercih edilmemelidir.

Penisilin G, klostridyumların, bağışıklık sağlandıktan sonra kalan vejetatif şekillerinin eradikasyonu için gereklidir.

Profilaksi için kullanılışları

Penisilinler **romatizmal ateş** geçirmiş hastalarda nüksleri önlemek için kullanılırlar. Bu amaçla genellikle 4 haftada bir, 1.2 milyon Ü benzatin-penisilin G'nin i.m. verilmesi tercih edilir. Streptokokal tonsilitte, infeksiyon ortaya çıktıktan sonra yapılmaya başlanılan penisilin tedavisi romatizmal ateş oluşmasını önler. **Splenektomi** yapılmış çocuk ve ergenlerde pnömokokal infeksiyon profilaksisi için 2 - 3 yıl süre ile ayda bir benzatin-penisilin G injeksiyonu tavsiyesi tartışmalıdır. Bu grup çocuklarda oral amoksisilin veya ampisilin *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* infeksiyonlarını önlemek amacıyla kullanılmıştır. Bu hastalarda en etkili korunma yöntemi, tercihan splenektomiden 2 hafta önce yapılan pnömokok aşısıdır. İki gram tek doz amoksisilin **dental işlemler**den 1 saat önce yüksek risk altındaki kişilere endokardit profilaksisi için tavsiye edilir. Beş yaş altındaki çocuklarda erişkin dozunun 1/4'ü, 5-10 yaş arasındakilerde 1/2'si verilir.

Sifiliz şüphesi olan bir kişiyle cinsel temastan sonra 24 saat içinde prokain-penisilin G, 4.8 milyon Ü dozunda yarısı bir yana, yarısı diğer yana intramüsküler injekte edilmek suretiyle uygulanır. Daha sonra 2.4 milyon Ü i.m. benzatin-penisilin uygulanması genellikle hastalığın gelişmesini önler.

PENİSİLİNLERİN YAN TESİRLERİ

Penisilinler, direkt veya yalın toksik etkileri en düşük olan ilaçlardır. Ancak **alerjik nitelikteki yan tesirleri** görece fazladır. Alerjik reaksiyon yapma özelliği bütün penisilin türevlerinde vardır; başka bir deyişle bir penisilin türüne alerjik olan kimse diğer penisilinlere de alerjiktir (çapraz-alerji). Penisilin alerjisinin genel nüfusun % 3-5'inde bulunduğu kestirilmiştir; daha önce penisilinlerle tedavi görmüş kimselerde ise bu oranın % 10'a kadar yükseldiği bulunmuştur. Çocuklarda insidens, erişkinlerde olduğundan daha düşüktür. Ancak akut sistemik anafilaksi şeklindeki ciddi alerjik reaksiyonun insidensi çok düşüktür. Penisilinlerin ve diğer beta-laktamların görece sık alerjik reaksiyon yapmaları nedeniyle, hastalara bu ilaçları vermeden önce, mutlaka özgeçmişlerinde bir alerji öyküsü olup olmadığı ve daha önce penisilin verilip verilmediği sorulmalıdır.

Penisilin alerjisinde **majör antijenik determinant,** penisilinlerden oluşan **penisiloik asid türevleri** (örneğin penisilin G için, ondan oluşan benzilpenisiloik asid)'dir. Bu madde vücutta penisilinlerden az miktarda oluşabileceği gibi, penisilin müstahzarları içinde kontaminasyon (bulaşma) ürünü olarak da bulunabilir. Geçmişte Türkiyede bazı firmaların ürettiği penisilinlerin fazla kontaminasyon ürünü içermesi nedeniyle, daha sık alerji insidensine neden oldukları görülmüştür. Bu türevler vücutta **penisiloyl-proteinler**e dönüşerek antijenik özellik kazanır. **Minör antijenik determinantlar** ise intakt penisilinler, penisiloatlar, sodyum benzilpenisiloylat vb. dir. Penisilinler alerjik reaksiyonların 4 tipini de oluşturabilirler. En sık görülenler, **tip I alerjik reaksiyonlar**dır. Bunlar penisilinlere karşı oluşan antipenisilin IgE antikorların, mast hücrelerinin yüzeyine yerleşmesine ve vücuda giren penisilinden oluşan antijenlerle birleşmeleri sonucu mast hücrelerinden histamin ve diğer aktif otakoid maddelerin salıverilmesine bağlıdır. Penisiline bağlı tip I alerjik reaksiyonlar daha ziyade ürtiker, kaşıntı veya anjiyoödem şeklinde ve hafif olurlar, genellikle **hemen** (injeksiyondan 2-30 dakika sonra) ortaya çıkarlar. İnjeksiyondan 1 saat sonra ile 72 saat sonra arasında görülen **hızlı** tip I reaksiyonlar daha hafif belirtilerle seyreder ve şok görülmez; bunların oluşmasında majör determinanta karşı duyarlık kazanma rol oynar.

Akut anafilaksi şeklindeki tehlikeli tip I reaksiyon en az görülen, fakat oluştuğu zaman olguların % 10'unda ölüme neden olan en ciddi alerjik yan tesirdir. Penisilin uygulananların % 0.015 - 0.04'ünde meydana geldiği, akut anafilaksiden ölüm oranının ise %0.0015-0.002 olduğu bildirilmiştir. A.B.D.'de penisilinlere bağlı akut anafilaksiden ölen olgu sayısı yılda 300 olarak kestirilmiştir. Belirtiler injeksiyondan sonra ve çok daha seyrek olarak, ağızdan ilaç alınışından sonra birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar değişen bir süre içinde ortaya çıkar. Başlangıç belirtileri değişkendir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, fenalık duyumsama, dudakların, damağın ve ağız mukozasının şişmesi karakteristik başlangıç belirtilerdir. Larenks ödemi de ilk belirtiler arasında ortaya çıkabilir ve kendini önce boğazda bir kitle duyumsama ve ses kısılması şeklinde belli eder. Daha sonra bunları, bronkospazma bağlı olarak oluşan göğüste sıkışma duygusu, nefes darlığı ve hışırtılı solunum izler. Ciltte ürtiker şeklinde döküntü ve şiddetli kaşıntı, hipotansiyon, dolaşım kolapsı ve aritmiler oluşur.

Penisilin alerjisine bağlı geç (72 saatten sonra ortaya çıkan) reaksiyonlar, penisilin'in yaptığı alerjik reaksiyonların % 80-98'ını teşkil eder. Bunların bir kısmının, IgG ve IgM antikorların aracılık ettiği tip II ve tip III alerjik reaksiyon şeklinde olduğu gösterilmiştir. Bu tür reaksiyonların en sık görülen belirtisi **ciltte morbiliform döküntüler**dir. Seyrek olarak eritem, serum hastalığı ve ilaç ateşi gelişebilir. Penisilinler sefalosporinlerle birlikte **ilaca bağlı ateş** olayını en sık oluşturan antibiyotiklerdir. Penisiline bağlı ürtiker olgularının az bir kısmı tip II ve III reaksiyonlara bağlıdır; bunların tip I'e bağlı olan ürtikerden farkı, genellikle ilaç verilişinden birkaç gün sonra ortaya çıkmalarıdır. Penisilinlere bağlı alerjik cilt döküntüleri ile, ampisilin, amoksisilin ve daha seyrek olarak penisilin V'nin infeksiyöz mononükleozlu hastalarda yaptıkları maküler veya makülopapüler nitelikteki kaşıntılı cilt döküntülerini ayırt etmek gerekir. Bu hastaların % 100'e yakın bir kısmında ampisilin veya amoksilin aldıkları zaman veya yaklaşık % 45'inde penisilin V aldıkları zaman adı geçen döküntüler oluşur; bunların alerjik nitelikte olmadıklarına inanılmaktadır. Ancak infeksiyöz mononükleoza eşlik eden immünite değişiklikleri bu tür reaksiyonun patojenezinde rol oyna-

yabilir. Kronik lenfositik lösemi olgularında, ayrıca hiperürisemi olgularında ve özellikle bunlardan tedavi için allopurinol alanlarda da aminopenisilinler cilt döküntülerine sık neden olur. Penisilinler tedaviye başladıktan 1 hafta sonra veya daha geç ortaya çıkan serum hastalığına neden olabilirler; bu IgG'lerin aracılık ettiği bir reaksiyondur; hafif şeklinde hafif ateş, cilt döküntüleri, lökopeni ve eklem ağrısı gibi belirtiler gösterir.

Alerjik nitelikteki diğer bazı yan tesirler, penisilin alanlarda seyrek olarak meydana gelebilir. Bunların bir kısmı sadece bazı penisilin türleri ile gösterilmiştir. Bu yan tesirler arasında hepatit (oksasilin ve karbenisilin ile), interstisyel nefrit (özellikle metisilin ve nafsilin ile), sistemik vaskülit, granülositopeni, trombositopeni ve pansitopeni bulunur. Penisilin tedavisi yapılanlarda alyuvarlarda Coombs testi pozitif olabilir ve bu durum hemolize yatkınlığı gösterir; fakat hemolitik anemi nadir görülen bir durumdur.

Penisilin alerjisi olan kişilerin **yaklaşık % 10'unun sefalosporinlere** de alerjik olduğu saptanmıştır. Penisilinlere karşı hemen başlayan tipte alerjik reaksiyon gösteren kimselerde sefalosporinler de kullanılmamalıdır. **Karbapenemler de** penisiline alerjik kimselerde reaksiyona neden olabilir; fakat penisilinlerle aztreonam arasında çapraz-alerji bulunmaz.

Penisilinlere bağlı tip I alerjik reaksiyon insidensini etkileyen durumlar: Aşağıdaki durumlar tip I alerjik reaksiyon insidensini etkilerler: (i) Veriliş yolu :Oral uygulanan penisilinler daha seyrek alerjik reaksiyon oluştururlar (% 0.3'ünde), ilaç i.v. verildiğinde ise daha sık alerjik yan tesir görülür (en az 8 - 10 kez daha fazla). İntramüsküler prokain-penisilin uygulananlarda ise insidens daha yüksektir (% 5); bunda prokain alerjisinin de katkısı vardır. Penisilinlerin ağızdan alındıklarında daha seyrek alerji yapmaları çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Alerjiye neden olan bulaşık maddelerin bu yoldan absorpsiyonu mümkün olmayabilir; ayrıca barsak mukozasındaki bezlerden salgılanan IgA tipi antikorların ilaç içindeki antijenleri bağlayarak inaktive ettikleri ileri sürülmüştür. Penisilinler cilde lokal uygulandıklarında da alerjik reaksiyon insidensi yüksektir. Onun için lokal uygulanmaya özgü penisilin merhemleri, tozları, solüsyonları vb. **yasaklanmıştır.** (ii) Alerjik bir hastalık (örneğin bronşiyal astma gibi) veya atopi bulunanlarda penisilin alerjisi insidensi, bu bakımdan normal olan kimselerdekine göre daha sık ve bazen de daha şiddetlidir. Aynı şekilde, daha önce penisilin uygulandığında alerjik reaksiyon oluşan kimselerde de alerjik reaksiyon insidensi yüksektir. (iii) Kullanılan dozun yüksekliği ve tedavi süresinin uzunluğu: Bu iki faktörle orantılı olarak alerjik reaksiyon insidensi biraz artar.

Penisilinlere aşırı-duyarlık testi: Penisilinlere bağlı alerjik reaksiyonları minimuma indirmenin en önemli önlemi, hastaya daha önce geçirdiği alerjik hastalık ve reaksiyonları ortaya çıkaracak şekilde özgeçmişini sormak ve cilt duyarlık testi yapmaktır. Cilt duyarlık testi için penisilin kullanılması hem güvenilir değildir, hem de tehlikelidir; çok ufak miktarda penisilinle yapılacak intradermal test bile duyarlı kimselerde ciddi reaksiyona neden olabilir. Test materyeli olarak majör antijenik determinantın bir türevi olan **benzilpenisoyl-poli-L-lizin (PPL) solüsyonu tercih edilir. Ancak bu solüsyonlar halen tüm dünyada bulunmamaktadır. Minör antijenik determinantların karışımını penisilin G ile kombine** ederek hazırlanan solüsyon da kullanılır. Bu maddelerin güvenlilik indeksi penisilin G'ye göre oldukça yüksektir. Türkiye'de bu iki tür test materyelinden hiçbiri bulunmaz; yukarıda belirtilen sakıncasına karşın, daha iyi alternatifler bulunmadığı için, gereken durumlarda test materyeli olarak penisilin G'nin ml'de 10.000 ünite içeren taze hazırlanmış solüsyonu kullanılabilir. PPL ve minör determinant preparatının ikisini birlikte kullanarak hastaların en az %99'unda penisilin alerjisini dışlamak veya penisiline tip I alerji şeklinde hemen başlayan reaksiyon oluşturmaya yetecek kadar IgE antikoru bulunduğunu ortaya çıkarmak mümkündür.

Yukarıda sayılan maddelerle yapılacak olan ilk test, genellikle **"iğneleme" (prick) testidir.** Bunun için yatay tutulan önkolun ön yüzünde cilt üzerine bir damla test solüsyonu damlatılır ve sivri uçlu bir injektör iğnesi o noktada, derin olmayacak şekilde ve damlanın içinden cilde birkaç kez hafif batırılır. On dakikada reaksiyon görülmezse, bir tüberkülin injektörü ile **intradermal olarak** 0.01 - 0.02 ml aynı penisilin solüsyonundan injekte edilir. Çapı 5 mm'den daha büyük bir ürtiker papülü ("wheal") oluşması pozitif reaksiyonu gösterir. Ayrıca histamin (1 mg/ml) solüsyonunu pozitif kontrol ve test materyelinin çözücüsünü negatif kontrol olarak kullanmak üzere onlarla da test yapmak gerekir. Sözkonusu duyarlık testi ile tip I dışındaki alerjik reaksiyonların meydana çıkarılması olanaksızdır.

Cilt testleri negatifse 1000-2000 ünite (0.6-1.2 mg) penisilin G i.v. veya 1-2 mg ağızdan verilir. Daha yüksek doza geçmeden önce hasta gözlenir. Bir reaksiyon görülmediyse, (i) Öyküsünde hiç veya belli belirsiz ve çok eskiden görülmüş penisilin alerjisi olan hastalarda daha sonra tam doz verilebilir. (ii) Aşikar ve yakın bir süre önce olmuş penisilin alerjisi öyküsü bulunan hastalarda dozu ufak ilavelerle giderek artırmak tavsiye edilir.

Desensitizasyon (duyarsızlama): Duyarlık testleri pozitifse, kural olarak, infeksiyonun türüne göre penisilin alternatifi olan bir ilaçla tedavi yapılır. Hastanın öyküsüne göre alerjik reaksiyon riskinin kuvvetli olduğuna inanılan kimselerde cilt testi yapmaksızın alternatif ilaç kullanılır. Ancak penisilin için mutlak bir indikasyon varsa, fakat yeterli bir alternatif yoksa (gebelik sırasında saptanan sifiliz veya SSS'ni tutan sifiliz gibi) ya da penisilin tedavisinin yararının riskine göre fazla olduğuna inanılan durumlarda desensitizasyon yapılarak penisilin uygulanır.

Desensitizasyon aşağıdaki önlemler alınarak hastanede ve aşağıdaki şekilde yapılır (desensitizasyon için daha değişik yöntemler de vardır): (i) Olası bir akut anafilaksinin tedavisine hemen başlayabilmek için intravenöz fizyolojik sıvılar, i.v. infüzyon takımı, "cutdown" takımı, endotrakeal tüp, kan basıncı ölçme aleti, adrenalin ampulü, hidrokortizon veya benzeri i.v. verilmeye özgü glukokortikoid ampulü ve bir antihistaminik ampulü, steril sodyum bikarbonat solüsyonu, steril injektörler, oksijen tüpü veya pozitif basınçlı solunum aygıtı hazır bulundurulur. Antialerjik ilaçlarla premedikasyon gereksizdir. (ii) Önce ağızdan yaklaşık 100 Ü penisilin G verilir, 15 dakikada oral doz iki katına çıkartılarak 400.000 Ü dozuna ulaşılana kadar tekrarlanır (bu işlem 3 saat alır). (iii) Sonra penisilin

G'nin steril solüsyonundan 200.000 Ü kolun (humerus bölgesinin), gerektiğinde turnike uygulanmasına olanak verecek şekilde, aşağı kısmında ciltaltına injekte edilir; injeksiyon 15 dakikada bir, dozu iki kat artırarak 800.000 dozuna kadar tekrarlanır (bu işlem 30 dakika alır), (iv) Daha sonra kullanılacak penisilinin tam dozu uygun bir yoldan uygulanır.

Yalın toksik etkiler: Penisilinlerin yalın toksik etkisi çok seyrek görülür. Böbreklerde, hızlı itrah nedeniyle yüksek konsantrasyonda bulunmalarına karşın böbrek zedelenmesi yaptıkları bildirilmemiştir. Beyin korteksi üzerine doğrudan doğruya uygulanırlarsa nöronal etki sonucu eksitasyon yaparlar. Parenteral verilişte ise günde ancak 50 gram penisilin G gibi çok yüksek dozda (böbrek yetmezliği olgularında bu dozun yaklaşık yarısına eşit dozlarda), **SSS eksitasyonuna bağlı konvülsiyon** veya fatal ensefalopati ortaya çıkabilir.

Çok yüksek dozlarda verildiğinde penisilinden ziyade, **yanındaki katyonlara (Na^+ veya K^+)** bağlı toksik etkiler meydana gelebilir. Potasyum tuzu şeklindeki penisilinlerle, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda belirgin **hiperkalemi** ve buna bağlı kalp bozuklukları gelişebilir. Yüksek dozlarda verildiklerinde sodyum tuzu şeklindeki penisilinler belirgin sodyum yüklenmesi yaparlar ve konjestif kalp yetmezliği ve diğer ödemli durumlarda hastalık belirtilerini artırabilirler; sodyumlu penisilinler ayrıca hipokalemi oluşturabilirler. En fazla oranda sodyum içerenler di-sodyum tuzu şeklindeki **karbenisilin ve tikarsilin**dir. Karbenisilinin bir gramında 4.7 mEq (108 mg) sodyum vardır. Bu ilaç, bazı durumlarda günde 30 g dozunda verilir. Bu, hastaya günde 3.24 g sodyum verilmesi demektir; konjestif kalp yetmezliği ve diğer ödemli hastalıklarda sorun yaratabilir. Yüksek dozda uygulanan ve potasyum tuzu halinde olmayan penisilinlerin hepsinin (özellikle karbenisilin ve tikarsilin'in) **hipokalemi yapmasının nedeni,** böbrekte distal tubuluslara aşırı miktarda, reabsorbe-edilmez anyon yüklenmiş olmasıdır.

Oral yoldan yüksek dozda kullanıldıklarında **bulantı, kusma ve diyare** yapabilirler. Özellikle ampisilin sık olarak diyare yapar. Tedavi uzun olursa barsakta flora bozulmasına bağlı olark **süperinfeksiyona** neden olabilirler; bu durum, geniş spektrumlu penisilinlerle daha sık oluşur. Metisilin ve izoksazolil penisilinlerin, özellikle çocuklarda granülositopeni yaptığı bildirilmiştir. Prokain-penisilin hariç diğerleri **i.m. injeksiyon yerinde ağrı** yaparlar. Bu bakımdan penisilinlerin, ufak dozda verileceklerse yavaş i.v. injeksiyon, büyük dozda verileceklerse i.v. infüzyon şeklinde verilmeleri tercih edilir. İntravenöz infüzyon esnasında yüksek konsantrasyondaki penisilin solüsyonunun hızlı verilmesi konvülsiyon yapabilir.

Türkiye'de görece sık kullanılan **prokain-penisilin G'nin iki sakıncasından** biri prokain'in de alerjik reaksiyona neden olabilmesinden dolayı daha sık alerji yapabilmesi ve ayrıca yüksek dozda, prokaine bağlı olarak nörolojik toksik tesirler (acayip davranış, baş dönmesi, görme ve işitme bozukluğu, ölüm korkusu, fasikülasyonlar ve daha seyrek olarak konvülsiyonlar) yapmasıdır.

Karbenisilin, tikarsilin ve piperasilinin yüksek dozları trombositlerde adenozin difosfatı bağlayarak **anti-agregant etki** yapar ve kanama süresini uzatır; fakat bu durumun kanamaya neden olması nadirdir.

Laboratuvar testlerine etkileri: Bazı penisilinlerin (penisilin G, nafsilin, azlosilin ve mezlosilin gibi) yüksek dozları idrarda protein arama için kullanılan testlerden bazılarını (sulfosalisilik asid ve kaynatma testi, asetik asid testi, biüret reaksiyonu ve nitrik asit testi) bozarlar ve yalancı-pozitif reaksiyona neden olurlar. Bunun, özellikle metisilin ve oksasilin'in yaptığı interstisyel nefrite bağlı gerçek proteinüri'den ayırt edilmesi gerekir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ*

1. PENİSİLİN G ve DEPO TÜREVLERİ :

a) Kristalize penisilin G potasyum müstahzarları:

- Kristapen Flakon İ.M/İ.V. (Deva): 1.000.000 İÜ kristalize Penisilin G potasyum, 1 flakon (+ (çözücü)/kutu
- Kristasil Flakon İ.M/İ.V. (Bilim): 500.000 İÜ ve 1.000.000 İÜ kristalize Penisilin G potasyum, 1 flakon (+ çözücü)/kutu
- Penicillin G Potasyum Flakon İ.M/İ.V. (İ.E. Ulagay): 500.000 İÜ ve 1.000.000 İÜ kristalize Penisilin G potasyum, 1 flakon (+ çözücü)/kutu
- Pensilina Flakon İ.M/İ.V. (Tüm Ekip): 1.000.000 İÜ kristalize Penisilin G potasyum, 1 flakon (+ çözücü)/kutu

b) Takviyeli prokain-penisilin G müstahzarları :

- İecilline Flakon İ.M. (İ.E. Ulagay): 400.000 İÜ (300.000 İÜ prokain-penisilin G + 100.000 İÜ kristalize penisilin G potasyum) ve 800.000 İÜ (600.000 İÜ prokain - penisilin G + 200.000 İÜ kristalize penisilin G potasyum), 1 flakon (+ çözücü)/kutu.
- Pencain-K Flakon İ.M. (Bilim): 400.000 İÜ (300.000 İÜ prokain-penisilin G + 100.000 İÜ kristalize penisilin G potasyum) ve 800.000 İÜ (600.000 İÜ prokain - penisilin G + 200.000 İÜ kristalize penisilin G potasyum), 1 flakon (+ çözücü)/kutu.
- Devapen Flakon İ.M. (Deva): 400.000 İÜ (300.000 İÜ prokain-penisilin G + 100.000 İÜ kristalize penisilin G potasyum) ve 800.000 İÜ (600.000 İÜ prokain - penisilin G + 200.000 İÜ kristalize penisilin G potasyum), 1 flakon (+ çözücü)/kutu.

c) Benzatin-penisilin G müstahzarları:

- Deposilin Flakon İ.M. (İ.E. Ulagay): 1.200.000 İÜ ve 2.400.000 İÜ benzatin-penisilin G, 1 flakon (+ çözücü)/kutu
- Pentin-LA Flakon İ.M. (Bilim): 1.200.000 İÜ benzatin-penisilin G 1 flakon (+ çözücü) /kutu .

Benzatin-penisilin G'nin kombine müstahzarları:

- Benzapen 6.3.3 Flakon İ.M. (Tüm Ekip): 600.000 İÜ benzatin-penisilin G +300.000 İÜ prokain-penisilin G + 300.000 İÜ sodyum-penisilin G, 1 flakon (+ çözücü)/kutu.
- Deposilin 6.3.3 Enjektabl Toz İçeren Flakon (İ.E. Ulagay): 600.000 Ü benzatin-penisilin G + 300.000 Ü prokain-penisilin G + 300.000 Ü sodyum-penisilin G içeren flakon, 1 flakon (+ çözücü)/kutu.

2. ASİDE-DAYANIKLI PENİSİLİNLER

a) Penisilin V (Fenoksimetilpenisilin) müstahzarları:

- Cliacil Mega Film Tablet (Sanofi-Aventis): 1.200.000 İÜ fenoksimetilpenisilin potasyum, 20 tablet/kutu.
- Cliacil Şurup Hazırlamak İçin Kuru Toz (Sanofi-Aventis): 300.000 İÜ fenoksimetilpenisilin potasyum / 5 ml, 150 ml şişe/kutu.
- Pen-Os Film Tablet (Sandoz): 1.000.000 İÜ fenoksimetilpenisilin benzatin, 24 tablet/kutu.
- Pen-Os Oral Süspansiyon (Sandoz): 400.000 İÜ fenoksimetilpenisilin benzatin / 5 ml, 80 ml şişe/kutu; 750.000 İÜ fenoksimetilpenisilin benzatin / 5 ml, 80 ml şişe/kutu

* Oral süspansiyon şeklindeki müstahzarların kutuları içinde 5 ml'lik bir ölçek bulunur.

3. ANTİSTAFİLOKOKAL (PENİSİLİNAZA - DAYANIKLI) PENİSİLİNLER :

a) Flukloksasilin müstahzarları:

- Flix Flakon İ.M./İ.V (Dinçtaş): 1000 mg flukloksasilin,1 flakon/kutu

4. GENİŞ SPEKTRUMLU PENİSİLİNLER:

a) Ampisilin müstahzarları:

- Alfasilin Tablet (Actavis): 1 g ampisilin, 16 tablet/kutu
- Alfasilin Kapsül (Actavis): 500 mg ampisilin, 16 kapsül/kutu
- Alfasilin Oral Süspansiyon İçin Toz (Actavis): 250 mg ampisilin/5 ml, 80 ml şişe/kutu.
- Alfasilin Enjektabl Toz İçeren Flakon (Fako) : 500 mg ve 1000 mg ampisilin, 1 flakon (+ çözücü) /kutu
- Ampisina Tablet (Mustafa Nevzat): 1 g ampisilin, 16 tablet/kutu
- Ampisina Kapsül (Mustafa Nevzat): 500 mg ampisilin, 16 kapsül/kutu.
- Ampisina Süspansiyon (Mustafa Mevzat): 125 mg ampisilin/ 5ml ve 250 mg ampisilin/5 ml, 80 ml şişe/kutu.
- Ampisina Enjektabl Flakon (Mustafa Nevzat): 250 mg, 500 mg ve 1000 mg ampisilin, 1 flakon (+ çözücü)/kutu

b) Amoksisilin müstahzarları :

- Alfoxil Tablet (Actavis): 500 mg amoksisilin, 16 tablet/kutu; 1g amoksisilin (15 ve 16 tablet/kutu)
- Alfoksil Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Actavis): 250 mg amoksisilin / 5 ml ve 500 mg amoksisilin /5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Alfoksil Enjeksiyon İçin Toz Flakon (Actavis): 500 mg ve 1 g amoksisilin, 1 flakon/kutu
- Amoksina Tablet (Mustafa Nevzat): 500 mg amoksisilin ve 1 g amoksisilin (16 tablet/kutu)
- Amoksina Süspansiyon (Mustafa Nevzat): 125 mg amoksisilin / 5 ml ve 250 mg amoksisilin /5 ml, 80 ml şişe/kutu
- Largopen Tablet (Bilim): 500 mg amoksisilin ve 1g amoksisilin (16 tablet/kutu)
- Largopen BID Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Bilim): 200 mg amoksisilin/ 5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Largopen BID Fort Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Bilim): 400 mg amoksisilin /5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Largopen Süspansiyon (Bilim): 125 mg amoksisilin / 5 ml ve 250 mg amoksisilin /5 ml, 80 ml şişe/kutu
- Largopen Enjektabl Flakon İ.M./İ.V. (Bilim): 1 g amoksisilin, 1 flakon (+çözücü)/kutu

c) Bakampisilin müstahzarları :

- Bakamsilin Film Tablet (Koçak): 400 mg bakampisilin, 10 tablet/kutu.
- Bakamsilin Fort Tablet (Koçak): 800 mg bakampisilin, 10 tablet/kutu.

5. ANTİPSÖDOMONAL PENİSİLİNLER:

a) Asilüreidopenisilin müstahzarları:

Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

6. PENİSİLİN + BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRÜ KOMBİNASYONLARI :

a) Ampisilin + sulbaktam kombine müstahzarları:

- Duocid Film Kaplı Tablet (Pfizer): 375 mg sultamisilin, 10 ve 20 tablet/kutu.
- Duocid Oral Süspansiyon (Pfizer): 250 mg sultamisilin/5 ml, 40 ml,70 ml ve 100 ml şişe/kutu.
- Duocid Flakon İ.M./İ.V. (Pfizer): 250 mg ampisilin + 125 mg sulbaktam; 500 mg ampisilin + 250 mg sulbaktam ve 1000 mg ampisilin + 500 mg sulbaktam, 1 flakon (+ çözücü)/kutu
- Duocid Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.M. (Pfizer): 250 mg ampisilin+ 125 mg sulbaktam, 500 mg ampisilin +250 mg sulbaktam ve 1000 mg ampisilin + 500 mg sulbaktam, 1 flakon (+ çözücü olarak % 0,5 lidokain hidroklorür içeren ampul)/kutu
- Alfasid Tablet (Fako): 375 mg ve 750 mg sultamisilin, 10 ve14 tablet/kutu.
- Alfasid Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Fako): 250 mg sultamisilin /5ml, 70 ml şişe/kutu.
- Alfasid Pediyatrik Süspansiyon İçin Kuru Toz (Fako): 250 mg sultamisilin /5ml, 40 ml şişe/kutu.
- Alfasid Flakon İ.M./İ.V. (Fako): 500 mg ampisilin + 250 mg sulbaktam ve 1000 mg ampisilin + 500 mg sulbaktam, 1 flakon (+ çözücü)/kutu
- Alfasid Flakon İ.M. (Fako): 500 mg ampisilin + 250 mg sulbaktam, 1 flakon (+ çözücü olarak % 0,5 lidokain hidroklorür içeren ampul) /kutu

b) Amoksisilin + potasyum klavulanat kombine (ko-amoksiklav) müstahzarları:

- Amoklavin BID Film Tablet (Deva): 500 mg amoksisilin ve 125 mg klavulanik asit ve 875 mg amoksisilin ve 125 mg klavulanik asit, 10 ve 14 tablet/kutu
- Amoklavin BID Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Deva): 200 mg amoksisilin ve 28.5 mg klavulanik asit/ 5 ml, 70 ve 100 ml şişe/kutu
- Amoklavin BID Fort Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Deva): 400 mg amoksisilin ve 57 mg klavulanik asit/ 5 ml, 70, 100 ve 140 ml şişe/kutu
- Amoklavin BID Fort Pediatrik Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Deva): 400 mg amoksisilin ve 57 mg klavulanik asit/ 5 ml, 35 ml şişe/kutu
- Amoklavin Flakon İ.V. (Deva): 1000 mg amoksisilin ve 200 mg klavulanik asit , 1 flakon /kutu
- Amoksilav BID Film Tablet (Sandoz): 500 mg amoksisilin ve 125 mg klavulanik asit ve 875 mg amoksisilin ve 125 mg klavulanik asit, 10 tablet/kutu
- Amoksilav BID Fort Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Sandoz): 400 mg amoksisilin ve 57 mg klavulanik asit/ 5 ml, 70 ml şişe/kutu
- Amoksilav BID Pediatrik Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Sandoz): 200 mg amoksisilin ve 28.5 mg klavulanik asit/ 5 ml, 70 ml şişe/kutu
- Augmentin BID Film Tablet (GlaxoSmithKlein): 500 mg amoksisilin ve 125 mg klavulanik asit ve 875 mg amoksisilin ve 125 mg klavulanik asit, 10 ve 14 tablet/kutu
- Augmentin BID Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (GlaxoSmithKlein): 200 mg amoksisilin ve 28.5 mg klavulanik asit/ 5 ml, 70 ml ve 100 ml şişe/kutu
- Augmentin BID Fort Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (GlaxoSmithKlein): 400 mg amoksisilin ve 57 mg klavulanik asit/ 5 ml, 70 ml ve 100 ml şişe/kutu
- Augmentin ES Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (GlaxoSmithKlein): 600 mg amoksisilin ve 42.9 mg klavulanik asit/ 5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Augmentin Flakon İ.V. (GlaxoSmithKlein): 1000 mg amoksisilin ve 200 mg klavulanik asit, 1 flakon /kutu
- Klamoks BID Film Tablet (Bilim): 500 mg amoksisilin ve 125 mg klavulanik asit, 10 tablet/kutu; 875 mg amoksisilin ve 125 mg klavulanik asit, 10 ve 14 tablet/kutu
- Klamoks BID Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Bilim): 200 mg amoksisilin ve 28.5 mg klavulanik asit/ 5 ml, 70 ml ve 100 ml şişe/kutu
- Klamoks BID Fort Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Bilim): 400 mg amoksisilin ve 57 mg klavulanik asit/ 5 ml, 70 ml, 100 ml ve 140 ml şişe/kutu

c) Piperasilin sodyum + sodyum tazobaktam kombinasyonu:

- Tazocin Liyofilize Toz İçeren Flakon (Pfizer): 2 g piperasilin ve 0.25 mg tazobaktam, 1 flakon /kutu; 4 g piperasilin ve 0.5 mg tazobaktam, 1 flakon /kutu

18. Konu
BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER II: SEFALOSPORİNLER VE DİĞERLERİ

Murat Akova ve S. Oğuz Kayaalp

1. Sefalosporinler • Sınıflandırma • Etki mekanizması • Antibakteriyel Spektrum • Rezistans • Farmakokinetik Özellikleri • Sefalosporinlerin Kullanılışı • Sefalosporin Türleri • 1. Oral Kullanılan Sefalosporinler • 2. Parenteral Kullanılan Sefalosporinler • Üçüncü ve Dördüncü Kuşak Sefalosporinler • 3. Oral ve Parenteral Kullanılan Sefalosporinler • Yan Etkileri • II. Diğer Beta-laktam Antibiyotikler • İmipenem • Meropenem • Aztreonam • Diğer Karbapenem Türevleri • Müstahzar Örnekleri •

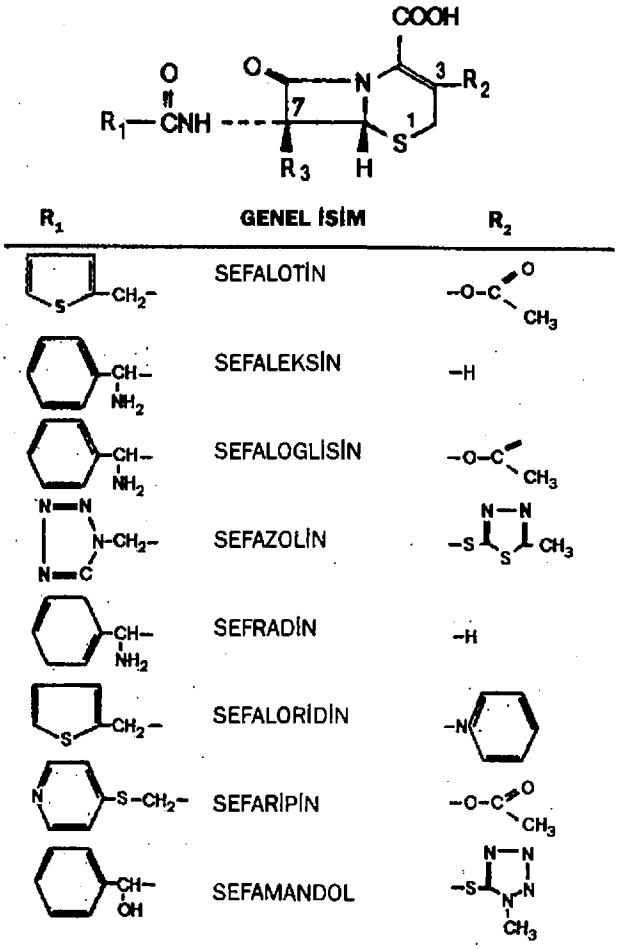
I. Sefalosporinler

Kimyasal yapı ve antimikrobiyal aktivite ilişkisi: Kimyasal yapıları, antibakteriyel etki mekanizmaları ve spektrumları yönünden penisilinlere yakından benzerler; onlar gibi beta-laktam türevi antibiyotiklerdir. Az sayıdaki bazı üyeler gerçekte sefalosporin yapısında değildir, sefamisin ya da oksasefem türevidirler.

Sefalosporinlerin ana çekirdeğini **sefem türevi olan 7-aminosefalosporanik asid (7-ASA)** oluşturur. Bu madde *Cephalosporium acremonium* türü bir mantarın kültürlerinde oluşan bir fermantasyon ürünü olan sefalosporin C'den elde edilir. İlaç olarak kullanılan sefalosporinler, 7-ASA'dan türetilen **yarı-sentetik ilaçlar**dır. 7-Aminosefalosporanik asid çekirdeği, penisilinlerin ana çekirdeği olan 6-aminopenisilanik aside, onun gibi beta-laktam halkası içermesi nedeniyle benzer. Ancak 7-ASA çekirdeğinde beta-laktam halkası, tiazolidin halkası ile değil, altılı bir halka olan **dihidrotiazin** halkası ile kondanse olmuştur. Bu özellik, beta-laktam halkasının, bazı bakterilerin ürettiği gerçek penisilinazlar dahil beta-laktamaz enzimlerinin çoğuna karşı dayanıklı olmasını sağlar; fakat kromozomal sefalosporinazları içeren C sınıfı beta-laktamazlar tarafından yıkılır.

İlk sefalosporin antibiyotik, penisilinlerden yaklaşık 20 yıl sonra bulunmuştur. 1980'li yıllara kadar çok sayıda, çeşitli sefalosporin türevleri ilaç olarak çıkarılmıştır. Sefalosporin türü çeşitli ilaçlar arasındaki yapı farkı, Şekil 18.1'deki genel formülde gösterilen 3 yan zincirin değişik olmasından kaynaklanır. Sefalosporinlerin temel yapını oluşturan **sefem çekirdeğ**inin numaralandırılması dihidrotiazin halkasındaki sülfür atomunun pozisyonu 1 kabul edilerek yapılır. 3. ve 4. pozisyondaki karbon atomları arasında doymamış çift bağ bulunur. 7 numaralı karbona, daha doğrusu 7-amino grubuna amid bağı ile bağlanmış **R_1 yan zinciri** ilacın antibakteriyel etkinliğini belirler; 3 numaralı pozisyondaki **R_2 yan zinciri** ise ilacın vücuttaki metabolizma şeklini ve farmakokinetiğini belirler. 7 numaralı karbona doğrudan doğruya bağlı olan **R_3 yan zinciri** ise birinci kuşak sefalosporinlerde ve ikinci kuşağın bir kısmında yoktur; bu yan zincir **sefamisinlerde** (sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol gibi) ve üçüncü kuşak sefalosporinlerde bulunur ve beta-laktamazlara direnci artırır. Sefamisinlerde, R_3 grubu 7-metoksi grubundan ibarettir ve beta-laktam halkasının gram-negatif bakteriler ve özellikle *B. fragilis* tarafından sentezlenen beta-laktamazlara karşı dayanıklılığını daha da artırır. Ancak aynı 7-metoksi grubu molekülün, gram-pozitif kokların PBP'lerine afinitesini azaltır. Bu nedenle sefamisinlerin antistafilokokal ve antistreptokokal etkinlikleri çok düşüktür. Bu grup sefuroksimde 7α - metoksimindir. Kimyasal yapısındaki özellik nedeniyle sefuroksimde beta-laktamaz stabilitesi artarken, streptokoklara karşı etkinliği korunur. Buna karşın antistafilokokal etkinliği sınırlı kalır.

7-amino grubuna bağlı yan zincirde aminotiazol grubu ilavesiyle yapılan değişiklikler, molekülün *Enterobacteriaceae*'ya karşı etkinliğini belirgin derecede artırır. Bu yan zincirin α-bölgesine iminometoksi grubu ilavesiyle elde edilen aminotiazolilmetoksi yan zinciri pek çok gram-negatif bakterinin beta-laktamazına direnç gösterme özel-



Şekil 18.1. Bazı birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin kimyasal yapıları.

liği kazandırırken, özellikle streptokoklara karşı yüksek aktivite sağlar. Buna karşın molekülün antistafilokokal özelliği zayıf kalır. Bu yan zincirin eklenmesinin, sefalosporin molekülünün gram-negatif bakteri dış membranından geçişini hızlandırdığı ve aynı zamanda PBP'lere olan afinitesini artırdığı düşünülmektedir. Bu yapı değişikliği ile birlikte dihidrotiazin halkasının 3 numaralı atomuna yapılan eklemelerle 3. kuşak non-psödomonal sefalosorinler (sefotaksim, seftriakson, seftizoksim ve sefmenoksim) elde edilmiştir. Bu yapısal değişiklikler molekülün PBP'lere afinitesini düşürerek *E. coli, P. aeruginosa* ve *S. aureus*'a karşı etkinliğinin zayıflamasına veya kaybolmasına neden olur. 7 numaralı pozisyondaki aminotiazolil yan zincirine propilkarboksi ilavesi ve 3 numaralı pozisyona piridin eklenmesi seftazidim molekülünün oluşmasını sağlar. Bu yapı antipsödomonal aktivitenin belirgin artışından sorumludur. Seftazidim bir yandan diğer aminotiazolil sefalosporinlerin anti-streptokokal etkinliğini korurken, diğer yandan stafilokoklara karşı etkinliğinin tamamını kaybetmiştir. Bu aktivite kaybından molekülün stafilokokların PBP'lerine afinitesinin kaybolması sorumludur. 7-amino grubu üzerinde ve 3 numaralı pozisyonda çok daha farklı radikaller içeren üçüncü kuşak sefalosporin olan sefoperazon'un antipsödomonal aktivitesi seftazidim'e kıyasla daha düşüktür. 4. kuşak bir sefalosporin olan sefepim'de 3 numaralı pozisyona pozitif yüklü bir kuvarternal amonyum kökü eklenmesi molekülü "zwitterionic" (deyim Almancadan gelir, aynı molekülün hem pozitif, hem de negatif iyonize grup taşımasını ifade eder) hale getirmiştir. Bir metoksiimino-aminotiazolil sefalosporin olan sefepim "zwitterionic" özelliği nedeniyle gram-negatif bakterilerin dış hücre membranından süratle penetre olma özelliğine sahiptir. Molekülün artmış gram-negatif etkinliği C7 pozisyonundaki aminotiazolil yan zincirine metoksiiminoasetamid ilavesi ile de güçlendirilmiştir. Yeni sefalosporin türevlerinden olan seftobiprol'de 3 numaralı pozisyondaki vinilpirolidinon stafilokoklardaki metisilin direncinden sorumlu olan penisilin bağlayıcı protein (PBP) 2a'ya karşı molekülün yüksek afinitesini, dolayısıyla bu antibiyotiğin metisiline-dirençli stafilokoklara karşı etkili olmasını sağlar. Benzer şekilde, bir başka yeni sefalosporin türevi olan seftarolin'de sefalosporin çekirdeğinin 3 numaralı pozisyonuna 1,3 tiazol halkası bağlanmıştır. Bu halka C7 açil yan zincirindeki oksim grubu ile birlikte güçlendirilmiş anti-MRSA aktivitesinden sorumludur.

3 numaralı pozisyondaki değişiklikler sefalosporin molekülünde önemli farmakokinetik farklılıkların doğmasına neden olur. Örneğin oral yoldan absorbe edilen 1. kuşak bir sefalosporin olan sefaleksin bu pozisyonda bir metil grubu taşır. Benzer şekilde diğer 1. kuşak oral sefalosporinlerden sefradin ve sefadroksil de aynı yerde bir metil grubu içerir. Metil grubu yerine klor atomu gelmesi sefaklor'un; vinil metil kökünün gelmesi ise sefprozil'in ortaya çıkmasını sağlar. Her ikisi de 2. kuşak oral biyoyararlanımı yüksek sefalosporinlerdir. 2. kuşak sefalosporinlerden sayılan lorakarbef aslında bir karbasefem'dir. Molekülü sefaklordan ayıran tek özellik dihidrotiazin halkasındaki kükürt atomu yerine karbon atomunun gelmiş olmasıdır.

Total sentezle elde edilen bir sefalosporin olan moksalaktam da gerçek sefalosporin değildir; **oksasefem**'dir ve dihidrotiazin halkası yerine, dihidro-oksazin halkası (kükürtsüz halka) içerir.

Sınıflandırma ve antimikrobiyal etkinlik: Sefolosporinler için pek çok sınıflandırma önerilmiştir. Ancak bunlar içinde pratikte en yararlı olanı, oral ve parenteral sefalosporinlerin antibakteriyel etkilerine göre beş kuşağa ayrılmasıdır. Genel kural olarak, enterokoklar, MRSA ve metisiline-dirençli *koagülaz-negatif stafilokoklar* 1.-4. kuşak tüm sefalosporinlere (ve diğer tüm beta-laktam antibiyotiklere) dirençlidir. Clostridium'lar, Listeria monocytogenes ve Corynebacterium diphteriae gibi gram-pozitif basillere karşı penisilin G'ye kıyasla çok az ve önemsiz derecede etkilidirler. Ancak yeni geliştirilen geniş spektrumlu bazı sefalosporinler enterokoklara ve metisiline-dirençli stafilokoklara karşı da etkinlik göstermektedirler. Bazılarına göre ise bu moleküller 5. kuşak sefalosporinler olarak adlandırılmaktadır.

(i) Birinci kuşak sefalosporinler: İlk olarak 1960'ların başında tedavi alanına girmişlerdir. Başlangıçta pazarlanan sefalotin ve sefaloridin parenteral verilen ilaçlar iken; daha sonra oral ve/veya parenteral verilen sefaleksin ve diğer türevler ortaya çıkmıştır. Kısmen dar spektrumlu ajanlar olup, etkinlikleri esas olarak gram-pozitif koklar üzerinedir. *Staphylococcus aureus, S. pyogenes* ve *Streptococcus pneumoniae* ve diğer streptokoklar gibi gram-pozitif koklara karşı güçlü (enterokoklar, S. epidermidis ve MRSA hariç), *Neisseria türleri* ve *Moraxella catarrhalis* gibi gram-negatif koklara ve hastane dışından izole edilmesi koşuluyla *E. coli, K. pneumoniae* ve *P. mirabilis* gibi az sayıda *Enterobacteriaceae*'lere (gram-negatif aerob enterik basillere) ve ağızdaki anaerob fusobakterilere karşı orta derecede etkilidir. *S. pyogenes* üzerine etkileri Penisilin G'den daha azdır. *H. influenzae*'ye karşı etkileri klinik açıdan anlamlı değildir. *B. fragilis* üzerine hiç etkileri yoktur.

(ii) İkinci kuşak sefalosporinler: Birinci kuşaktakilerin yapısını değiştirmek suretiyle (genellikle 7-amino grubuna daha polar radikaller sokarak) yapılmış olan, beta-laktamazlara biraz daha dayanıklı ve böylece antibakteriyel spektrumları biraz daha genişletilmiş türevlerdir. Genişleme, bazı *Enterobacter* alt-türlerini, indol-pozitif *Proteus* türlerini ve *H. influenzae*'yi kapsayacak şekilde olmuştur. Gonokoklara karşı, penisilinlere-dirençli suşlar da dahil, birinci kuşaktakilerden daha etkilidirler. Ancak bu gruptaki ilaçların çoğu, sefamisinler ve üçüncü kuşaktaki ilaçlar kadar fazla ve üniform bir şekilde beta-laktamazlara dayanıklı değildirler.

Bu kuşağın bir grubunu teşkil eden **sefamisinler** (örneğin sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol), Streptomyces'ten elde edilmeleri ile ve moleküllerinde beta-laktamazlara dayanıklılığı belirgin biçimde artıran 7 α- metoksi grubu içermeleri ile gerçek sefalosporinlerden ayrılırlar. İlave spektrumları içine zorunlu anaerob bakteriler olan *Bacteroides* türleri girer. *E. coli, K. pneumoniae* ve indol-pozitif *Proteus*'lara ikinci kuşaktaki diğer ilaçlardan daha fazla etkilidirler. Sefoksitin, *B. fragilis*'e en etkili ilaçlardan biridir. Öte yandan sefamisinler gram-pozitif bakterilere karşı, birinci kuşağın protitipi olan sefalotinden daha düşük etkilidirler.

(iii) Üçüncü kuşak sefalosporinler: Moleküllerinin 7-amino grubunda daha kompleks radikaller içeren ve

beta-laktamazlara ikinci kuşaktaki sefalosporinlerden daha fazla dayanıklı olan sefalosporinlerdir. İkinci kuşaktakilerden klinik yönden en önemli farkları bu gruptan bazı sefalosporinlerin *P. aeruginosa* suşlarına da etkili olmaları ve *Enterobacteriaceae*'lere, *H. influenzae* ve *Neisseria* türlerine karşı daha güçlü etkinlik göstermeleridir. Bu gruptaki antibiyotiklerin, penisiline duyarlı (MİK <2 mcg/ml) *S. pneumoniae, S. pyogenes* ve diğer streptokoklara karşı etkinlikleri vardır. Bu etkinlik en belirgin sefotaksim ve seftriaksondadır. Metisiline-dirençli stafilokoklara, enterokoklara, penisiline yüksek derecede direnç gösteren (MİK ≥8 mcg/ml) *S. pneumoniae, Listeria* ve bir non-fermentatif Gram-negatif basil olan *Stenotrephomonas maltophilia*'ya etkinlikleri yoktur. Seftazidim *S. aureus*'a karşı yukarıda da belirtildiği üzere etkisizdir. Üçüncü kuşak sefalosporinler antipsödomonal etkinliklerine göre sınıflanabilir. Buna göre sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, moksalaktam, sefiksim, sefpodoksim proksetil, seftibuten, sefdinir, sefmenoksim, sefodizim, sefetamet ve sefteram *P. aeruginosa*'ya karşı etkili değildir. Buna karşın sefoperazon, seftazidim, sefsulodin ve sefpiramid antipsödomonal etkiye sahiptir. *Bacteroides fragilis*'e karşı en etkili olanlar moksalaktam, sefoperazon ve seftizoksimdir; ancak bunların etkinliği 2. kuşaktaki sefoksitin ve sefotetan'ınkinden biraz düşüktür. Bu anaerob türüne karşı seftriakson, seftazidim ve sefotaksim hiç etkisizdir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) içine en fazla geçtiği için menenjit tedavisinde tercih edilenler sefotaksim ve seftriakson'dur.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerle klinikte karşılaşılan önemli bir sorun bazı gram-negatif bakteriler tarafından üretilen kromozomal Grup1(C sınıfı) ve plasmid-aracılığıyla üretilen genişlemiş-spektrumlu beta-laktamazlara bu antibiyotiklerin duyarlı olmasıdır. Özellikle indüklenebilir C sınıfı beta-laktamaz üreten enterobakter, sitrobakter, *Serratia* gibi enterik gram-negatifler veya *P. aeruginosa*'ya karşı kullanılan seftazidim, seftriakson veya sefotaksim gibi 3. kuşak sefalosporinler, bu bakterilerdeki kromozomal beta-laktamazları zayıf indüklediklerinden ötürü, infeksiyon ortamındaki bakteri popülasyonu içinde indüklenebilir beta-laktamazı olan bireyleri öldürürken aynı popülasyon içinde daha az sayıda bulunan (10^{-8}) ancak "baskıdan kurtulmuş/dereprese" olma özellikleri nedeniyle yüksek oranda beta-laktamaz sentezleyen mutantların seleksiyonuna yol açarlar. Sonuçta tedavi sırasında dirençli bakteri topluluklarının seleksiyona uğraması nedeniyle tedavi başarısızlığı ortaya çıkar. Ek olarak özellikle *E. coli* ve *Klebsiella* tarafından sentezlenen çeşitli genişlemiş-spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL/GSBL) da bu antibiyotikleri kolayca hidrolize uğratır. GSBL üreten suşlar farklı mekanizmalarla aminoglikozid ve fluorokinolon türevi antibiyotiklere de çapraz-direnç gösterirler. Bu nedenle ve görece pahalı ilaçlar olmaları nedeniyle, bu ilaçların kısıtlı bir şekilde ve iyi seçilmiş infeksiyonlarda kullanılmaları gerekir.

(iv) Dördüncü kuşak sefalosporinler: Bu antibiyotikler sefem çekirdeğinin 3 numaralı pozisyonunda kuvarterner amonyum yan zinciri içerirler. Bu yan zincirin taşıdığı pozitif elektrik yük ile sefem çekirdeğinin C-4 karboksilik grubunun sağladığı negatif yük moleküle yukarıda da belirtildiği üzere "zwitterionic" özellik kazandırır. Bu özellik sayesinde dördüncü kuşak sefalosporinler bir yandan antipsödomonal aktivite gösterirken, diğer yandan C sınıfı kromozomal beta-laktamaz taşıyan bakterilere karşı da etkinlik gösterirler. Bu beta-laktamazları indükleme potansiyelleri zayıftır. Bu grup içinde **sefepim ve sefpirom** olmak üzere iki üye bulunur. Halen Türkiye pazarında sadece sefepim mevcuttur. "Zwitterionic" yapı, molekülün, gram-negatif bakteri dış duvarından kolayca periplazmik boşluğa geçişini sağlar. Bu özelliğin yanısıra kromozomal C sınıfı beta-laktamazlara dirençli olması ve Gram-negatif bakterilerin PBP'lerine yüksek afinite göstermesi, bu grup antibiyotiğin *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, H. influenzae* ve *Neisseria* türleri üzerine etkili olmasını sağlar. Aynı zamanda hem sefepim hem de sefpirom gram-pozitif bakterilerin de PBP'lerine yüksek afinite göstermeleri nedeniyle, metisiline-duyarlı *S. aureus*, penisiline duyarlı (MİK <2 mcg/ml) *S. pneumoniae* ve diğer streptokoklara karşı da oldukça etkilidirler. Buna karşın *L. monocytogenes*, metisiline-dirençli *S. aureus* ve *B. fragilis* üzerine önemli bir etkileri yoktur. Plazmid aracılığıyla sentezlenen ESBL/GSBL üreten pek çok bakteriye karşı, sefepim kısmen etkilidir. Ancak bu tür enzim sentezleyen bakterilerin bazılarında direnç görülebilir. Bu nedenle GSBL üreten bakterilerin yol açtığı infeksiyonların tedavisinde sefepim iyi bir seçenek değildir.

(v) Beşinci kuşak sefalosporinler: Bunlara ileride değinilmiştir.

Etki mekanizması: Sefalosporinler, penisilinler gibi bakteri hücre duvarının peptidoglikan tabakasının sentezinin son basamağını (transpeptidaz reaksiyonunu) inhibe etmek ve otolitik enzimleri aktive etmek suretiyle bakterisid etki oluştururlar (bkz. 17. Konu, Penisilinler). Sitoplazmik membranın üzerinde, periplazmik aralıkta yerleşmiş bulunan transpeptidazlara ve diğer penisilin bağlayan proteinlere (PBP'lere) karşı yüksek afinite gösterirler.

SEFALOSPORİNLERE DİRENÇ GELİŞİMİ

Sefalosporin türevlerine karşı bakterilerin direnç geliştirmesi penisilin ve türevleri bölümünde ayrıntılı olarak açıklanan başlıca dört mekanizmayla ortaya çıkar.

(i) Bakteri hücre membran permeabilitesinin azalması: Bu yolla direnç gelişimi sadece gram-negatif bakteriler için söz konusudur. Dış duvarda yeralan porin adı verilen proteinlerin yapısal değişiklikler göstermesi veya sayılarının azalması sonucunda sefalosporinlerin periplazmik boşluğa geçişi azalabilir veya engellenebilir. Genellikle bu mekanizma tek başına dirence neden olmaz. Ancak bir mikroorganizmanın spesifik bir antibiyotiğe karşı intrinsik direncini belirlemede etkin olabilir. Genellikle direnç, permeabilitesi azalmış dış membrandan periplazmik boşluğa az miktarda geçen bir sefalosporinin burada karşılaştığı beta-laktamazlar tarafından çabuk hidrolize uğratılması sonucu gelişir.

(ii) Sitoplazmik membranda yer alan penisilin bağlayan proteinlerin (PBP'lerin) sefalosporine afinitesinin azalması: MRSA suşlarının sefalosporinlerin hepsine de dirençli olması buna dayanır. Bu bakterilerde sefalosporinlere afinitesi yüksek PBP2 türü yerine beta-laktam afinitesi çok azalmış PBP2a sentezi söz konusudur. Ayrıca bazı *N. gonorrhoeae, H. influenzae* ve *S. pneumoniae* suş-

larında da sefalosporin direnci, afinitesi düşük PBP'ler nedeniyle oluşur.

(iii) Gram-negatif bakterilerde tanımlanmış pompa sistemleri: Bu sistemler içinde en iyi bilineni MexA-MexB-OprM dışa-atım ("efflux") sistemidir (bkz. 17. Konu). Bu sistemin aktivasyonu bir karbapenem türevi olan meropenemin yanısıra ureido- ve karboksipenislinler, seftazidim ve fluorokinolonlara karşı *Pseudomonas*'ı dirençli hale getirir.

(iv) Bakterilerin salgıladığı beta-laktamazlara karşı ilacın dayanıksız olması: Diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi sefalosporinlere karşı da klinikte gram-negatif bakterilerin geliştirdiği en önemli direnç mekanizması değişik türde beta-laktamaz sentezidir. Buna karşın sefaloridin dışında hemen tüm sefalosporinler *S. aureus* tarafından sentezlenen beta-laktamaza dirençlidirler. Dolayısıyla bir sefalosporinin antistafilokokal etkinliği, o sefalosporinin *S. aureus*'un PBP'lerine olan afinitesine bağlı olarak değişir, beta-laktamazlarla ilişkili değildir. Örneğin sefamisinler ve seftazidim bu PBP'lere düşük afiniteleri nedeniyle pratik olarak antistafilokokal etkinlik göstermezler.

Beta-laktamazların sınıflamasına penisilinler bölümünde (bkz. 17. Konu) ayrıntısıyla değinilmiştir. Bunlar içinde moleküler sınıf C beta-laktamazlar, enterik gram-negatif bakteriler ve *P. aeruginosa* tarafından çoğu kere kromozomlar aracılığıyla sentezlenir ve esas substrat olarak sefalosporinleri kullanır. Bu nedenle bu enzimler **sefalosporinaz** adıyla da bilinir. Sefalosporinazlar yukarıda adı sayılan bakteriler tarafından indüklenebilir özellikte üretilirler. Yani başlangıçta bazal (düşük) miktarda sentezlenen enzim, ortamda bulunan bir indükleyici ilaç sayesinde fazla miktarlarda sentezlenmeye başlar. Eğer indükleyic antibiyotik fazla miktarda sentezlenen enzime duyarlı ise, bu enzim tarafından süratle parçalanır. Bu durumda ortamda indükleyici kalmadığından bakteride enzim sentezi tekrar eski bazal düzeyine döner. Yani indüksiyon aslında geçici bir mekanizmadır ve nadiren klinikte anlamlı dirence neden olur. Ancak sefoksitin gibi güçlü indükleyici bir antibiyotik, örneğin 3. kuşak sefalosporinler veya antipsödomonal pensilinlerden biriyle kombine halde kullanılırsa, sefoksitin tarafından indüklenen beta-laktamaz diğer beta-laktamaları kolayca parçalayacağından antagonistik bir etkileşme ortaya çıkabilir. Öte yandan üçüncü kuşak sefalosporinler (seftazidim, sefotaksim ve sefriakson gibi), moleküler sınıf C beta-laktamazları zayıf olarak indükler, ancak ortamda her hangi bir nedenle artmış beta-laktamaz varsa bunlar tarafından kolayca hidrolize uğratılırlar. Bu özellik, bu sefalosporin türevlerinin özellikle *Enterobacter cloacae* ve *P. aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisi için kullanımı sırasında bakterinin direnç kazanmasına neden olabilir. Tedavi sırasında bu mutantların sürekli seleksiyona uğraması, bir süre sonra infeksiyon alanındaki tüm bakterilerin bu dirençli mutantlardan oluşması sonucunu doğurur. Fazla miktarda sentezlenen beta-laktamazlar, sadece tedavi amacıyla kullanılmakta olan sefalosporine değil, tüm sefalosporinlere ve geniş spektrumlu penisilinlere karşı direnç gelişimine neden olurlar. Bu tür antibiyotiklerin yaygın kullanıldığı hastanelerde, özellikle yoğun bakım ünitelerinin mikrofloralarında bu şekilde doğal seleksiyona uğramiş enterobakter veya psödomonaslar yaygın olarak bulunur ve çeşitli nozokomiyal infeksiyonlara yol açarlar.

Genişlemiş-spektrumlu enzimler (GSBL/ESBL) özellikle aztreonama ve seftazidim başta olmak üzere tüm sefalosporinlere (sefamisinler hariç) yüksek oranda direnç gelişimine neden olurlar. Her ne kadar sefamisin türevleri bu enzimlerin hidrolizine dirençliyse de bu özellikleri klinikte bu tür enzim sentezleyen bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde pek işe yaramaz. GSBL'ler ile ilgili bir diğer önemli sorun, bu enzimlerden substrat olarak seftazidimi seçenlerin varlığı halinde, laboratuarda duyarlılık testlerinin seftazidim dışında 3. kuşak sefalosporinler ile yapılması halinde bakteri yanlışlıkla bu antibiyotiklere duyarlı olarak rapor edilebilmesidir. Bu durumda bir 3. kuşak sefalosporinin tedavi amacıyla kullanımı tedavinin başarısızlığı ile sonuçlanır. Günümüzde sefotaksimi substrat olarak kullanan GSBL sentezleyen bakteriler çok yaygın olarak tüm dünyada bildirilmektedir. CTX-M tipi adı verilen bu enzimlerin değişik türleri enterik gram-negatif bakterilerde, özellikle de *E. coli*'lerde yaygın olarak bulunmaktadır. Bu enzimlerin bazı türleri seftazidim'i de hidrolize uğratma yeteneğine sahiptir. Ülkemiz açısında öneme sahip PER türü enzimlerden 17. Konu'da ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Sefalosporinlerin çoğu, aside dayanıksız olmaları ve/veya absorpsiyonlarının yeterli derecede olmaması nedeniyle ağızdan alınamazlar.

Sefalosporinlerin mide-barsak kanalından absorpsiyonlarının, genellikle yetersiz derecede olmasının nedeni, lipidde çözünürlüklerinin (liposolübilitelerinin) düşük olmasıdır. Yapılarını iki kimyasal yaklaşımla değiştirerek oral biyoyararlanımları artırılabilmektedir. Bunlardan biri sefem halkasının 7 numaralı pozisyonuna amino asid yapısına benzeyen yan zincir sokulmasıdır (sefaleksin, sefadroksil, sefaklor, sefiksim ve seftibuten'de olduğu gibi). Diğer yaklaşım sefem halkasının 4 numaralı pozisyonundaki hidrofilik karboksil grubunun esterleştirilerek maskelenmesidir; bu amaçla yapılan ester türevleri (sefuroksim aksetil, sefpodoksim proksetil, sefetamet pivoksil vb. gibi) ön-ilaçlardır. Sözkonunu esterler barsaktan absorbe edilip barsak mukozası ve karaciğerden geçerken hidrolize (deesterifikasyona) uğrarlar ve böylece sefalosporin, vücutta aktif asidik şekline dönüşür. Esterleşmiş sefalosporinlerin absorpsiyonu tok karnına alındıklarında daha yüksek olur. Bunun nedeni alınan besinler nedeniyle mide boşalmasının gecikmesi ve gastrik mukoza ile antibiyotik temas süresinin uzamasıdır.

Sefalosporinler plazma proteinlerine değişik oranlarda bağlanırlar. En fazla bağlananlar (% 75-96), sefoperazon, sefazolin, sefriakson ve sefoksitin'dir. En az bağlananlar (%20 veya daha düşük), sefadroksil, sefradin ve sefaleksin'dir.

Sefalosporinler, dokuların çoğuna penisilinlere oranla genellikle daha iyi geçerler; bu arada kemik dokusuna girmeleri de yeterli derecede olur. Ancak göz ve prostata girişleri (yüksek dozda verilme durumları hariç), genellikle yeterli derecede olmaz. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin BOS'a girişleri, sefuroksim hariç, menenjit olgula-

rında bile düşük derecede olur. Üçüncü kuşaktakilerden sefotaksim, moksalaktam, seftriakson ve seftazidim ve dördüncü kuşaktan sefepim iltihap durumunda BOS'a terapötik konsantrasyon oluşturacak derecede girer ve menenjit tedavisinde kullanılabilirler. Sefalosporinler iltihap oluştuğu takdirde, sinovyal, peritoneal ve perikardiyal sıvılara yeterli derecede girebilirler. Üçüncü kuşak sefalosporinler gözde aköz hümöre iyi sokulurlar; vitreusa geçişleri daha azdır.

Sefalosporinlerin çoğu, vücutta metabolize edilmeden **böbreklerden esas olarak tübüler salgılama** ve biraz da glomerüler filtrasyonla suretiyle itrah edilirler. Asetilli sefalosporinler olan sefalotin, sefotaksim ve sefapirin, asetilsiz (dezasetil) metabolitlerine metabolize edilirler ve kısmen o şekilde böbrekten atılırlar. Dezasetilsefalotin hariç, dezasetil metabolitlerin antibakteriyel etkinliği, ana bileşiğinkinden pek düşük değildir. Böbrekten değişmeden itrah edilenler, idrarda yüksek etkin konsantrasyon oluştururlar; bu tür ilaçların (moksalaktam hariç) vücuttaki etkinliği tübüler salgılamayı bloke eden probenesid tarafından artırılır. Çoğu, karaciğerden safraya düşük oranda, fakat terapötik konsantrasyonda itrah edilirler. Sefoperazon, seftriakson ve sefpiramid böbrekten ziyade, karaciğerden safra içine itrah edilirler; bunlar, safra içinde en yüksek konsantrasyonda çıkan sefalosporinlerdir. Sefoperazon ve seftriakson'un vücuda giren miktarının % 70'i safra içinde, % 30'u ise idrarla itrah edilir; bu nedenle safra yolu infeksiyonlarında bunlar tercih edilir.

Böbrek yetmezliği olan olgularda, sefalosporinlerin dozlarının ayarlanması gerekir. Ancak sefoperazon ve seftriakson itrah özelliği nedeniyle bu kuralın dışındadır. Sefaklorun eliminasyonu da böbrek fonksiyonunun azalmasından pek fazla etkilenmez. Sefalosporinlerin **eliminasyon yarılanma ömrü**, penisilinlerinki gibi kısadır. Çoğununki 1.5 saat'ten azdır. Bu sınırın üstüne çıkan görece uzun süreli olan ilaçlar sefazolin (1.8 saat), sefoperazon (2.1 saat), moksalaktam (2-2.5 saat), sefpirom (2-2.6 saat), sefpodoksim (2.2 - 2.6 saat), sefodizim (3-4.5 saat) ve seftibuten (3-5 saat)'dir. En uzun etki süreli olan seftriakson'un yarılanma ömrü yaklaşık 8 saattir.

Sefalosporinler plasentadan fötal dolaşıma geçerler. Emziren kadınlarda az miktarda süte geçerler.

SEFALOSPORİN TÜRLERİ VE KLİNİK KULLANIMLARI

Sefalosporinler, penisilinler gibi, "toksik doz/terapötik toz oranları" yüksek olan ilaçlardır. Bunlardan birinci ve ikinci kuşaktakiler (sefoksitin gibi sefamisinler hariç), esas olarak penisilinlerinkine benzer indikasyonlarda kullanılırlar. Ancak etkinlikleri onlarınkine göre genellikle biraz düşük ve fiyatları daha yüksek olduğu için indikasyonların çoğunda penisilinlere tercih edilmezler. Üçüncü kuşaktakiler ise, az sayıdaki belirli gram-negatif bakteri infeksiyonlarında etkin ilaç sayılırlar.

Penisilinlere alerjik kimselerde onların alternatifi olarak kullanılırlar; ancak, hastadaki penisilin alerjisi hemen başlayan tipte ise (ürtiker, bronkospazm, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyon gibi belirtilerle ortaya çıkıyorsa), sefalosporinlerin de alerjik reaksiyon yapma olasılığı fazladır.

Sefalosporinler, diğer birçok antibiyotiğe göre pahalı ilaçlardır. Yeni sefalosporinlerin eskilere göre fiyatları daha da yüksektir. Belirli bir kullanılış yerinde sefalosporinlerle diğer alternatifler arasında seçim yaparken, tedavinin maliyeti de gözönünde tutulmalıdır. Solüsyonları, penisilinlerin aksine, pH değişikliklerine ve ısıya oldukça dayanıklıdır; oda ısısında çabuk bozulmazlar. Aşağıda birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci kuşak sefalosporin türleri kullanılış yollarına göre 3 grupta sınıflandırılmış, özellikleri ve kullanım alanları verilmiştir.

1. Oral kullanılan sefalosporinler

Bunların çoğu, birinci kuşak sefalosporinlerdir. Duyarlı bakterilerin (özellikle gram-pozitif kokların) yaptığı hafif veya orta derecedeki infeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. Oral sefalosporinlerin esas kullanım alanları farenjit ve otitis media dahil üst solunum yolu infeksiyonları, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları ile üriner sistem infeksiyonlarıdır. Oral sefalosporinlerle elde edilen plazma konsantrasyonu, parenteral verilenlerle elde edilenden düşüktür. Ağır infeksiyonların tedavisine parenteral sefalosporinlerle başlandıktan ve hastanın ağır durumu düzeltildikten sonra, oral sefalosporinlerle tedavi sürdürülebilir. Hepsi de idrarda yüksek konsantrasyon oluştururlar.

A) Birinci kuşak sefalosporinler:

Sefaleksin: Oral sefalosporinlerin en fazla kullanılanlarından biridir. Gastrointestinal kanalın yukarı kısımlarından ve tam olarak absorbe edilir. Ancak besinlerle birlikte bulunması absorpsiyonunu geciktirir. Beşyüz mg oral dozunun alımının ardından 1 saat içinde plazmada maksimum düzeyi olan 15-18 μg/ml konsantrasyona ulaşır. Plazma proteinlerine çok az oranda (% 10-15) bağlanır. Vücutta metabolik değişikliğe uğramaz. Verilen dozun

TABLO 18.1.
Sefalosporinlerin kuşaklarına göre sınıflandırılması ve veriliş yolları[1]

I. Birinci kuşak sefalosporinler	**III. Üçüncü kuşak sefalosporinler**
Sefaleksin (Or)	
Sefadroksil (Or)	**a) Antipsödomonal etkililer**
Sefalotin (Par)	**Seftazidim (Par)**
Sefazolin (Par)	**Sefoperazon (Par)**
Sefasetril (Par)	**b) Diğerleri**
Sefradin (Or+Par)	**Sefotaksim (Par)**
Sefapirin (Par)	**Seftizoksim (Par)**
Sefaloglisin (Or)	**Seftriakson (Par)**
II. İkinci kuşak sefalosporinler	**Sefodizim (Par)**
Sefaklor (Or)	**Sefiksim (Or)**
Sefuroksim (Or+Par)	**Sefditoren Pivoksil (Or)**
Sefprozil (Or)	Sefdinir (Or)
Seftibuten (Or)	**Sefpodoksim proksetil (Or)**
Lorakarbef (Or)	**IV. kuşak sefalosporinler**
Sefoksitin (Par)	**Sefepim (Par)**
Sefamandol (Par)	**V. kuşak sefalosporinler**
Sefotetan (Par)	Seftarolin fosamil (Par)
Sefonisid (par)	Seftobiprol medokaril (Par)
Sefmetazol (Par)	
Sefotiam (Par)	
Sefetamet (Or+Par)	

1. Or=oral; Par=Parenteral. Türkiye'de pazarlanmış olanlar kalın harfle yazılmıştır; bunların müstahzarları için konunun sonundaki müstahzar listesine bakınız.

%90'ı böbreklerden atılır ve idrarda konsantre edilir. Az bir kısmı karaciğerden safraya atılır. *H. influenzae*'ye etkinliği düşük olduğundan solunum yolu infeksiyonları ve otitis media'ya karşı tavsiye edilmez. Ağızdan günde 4 kez 250 mg-1 g dozunda kullanılır. Pediatrik dozu günde 25-50 mg/kg'dır.

Sefadroksil: Antibakteriyel spektrumu görece daha dar olan bir sefalosporindir. Sefaleksin'in para-hidroksi analoğudur. Gram-pozitif koklar (beta-laktamaz salgılayan stafilokoklar dahil), *E.coli*, *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella* türlerine karşı etkilidir.

Mide-barsak kanalından hızlı absorbe edilir. Böbreklerden ve % 90'dan fazlası değişmeden yavaş olarak itrah edilir. Uzun etkili oral sefalosporinlerden biridir. Günde 1-2 g dozunda ağızdan bir kezde veya ikiye bölünerek verilir. Çocuk dozu 30 mg/kg'dır.

B) İkinci kuşak sefalosporinler: Bu antibiyotikler esas olarak solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar. Klinik çalışmalarda streptokokal farenjit tedavisinde daha kısa süreli kullanımları (5-7 gün), 10 gün süreli penisilin V'ye eşdeğer bulunmuştur. Ancak bu ilaçlar penisilin V'ye göre daha pahalıdırlar. Ayrıca bu tür farenjitin tedavisinde tek doz intramüsküler kullanılabilecek olan benzatin-penisiline üstünlükleri yoktur. Alt solunum yolu infeksiyonlarından hastane dışında gelişen pnömoniler ve kronik obstrüktif akiğer hastalığı (KOAH) olanlarda gelişen akut bakteriyel alevlenmelerin tedavisinde önemli role sahiptirler.

Sefaklor: Ağız yolundan verilen ikinci kuşak sefalosporindir. Ancak farmakokinetik ve biyolojik etkinlik açısından sefaleksine benzer özellikler gösterir. Buna karşın *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli* ve *P. mirabilis* tarafından sentezlenen beta-laktamazlara dayanıklıdır. Ancak bazı hemofilus ve moraksella suşlarının ürettiği TEM-1 ve BRO-1 enzimleri tarafından hidrolize uğratılır. İlacın uzatılmış (yavaş) salan ("extended release") formu da mevcuttur. Bu formun tok karnına kullanımı gerekir. İn vitro antibakteriyel spektrumu diğer oral sefalosporinlerinkine benzer; fakat gram-negatif basiller üzerinde onlara göre daha fazla etkinlik gösterir. Mide-barsak kanalından, sefaleksine göre daha az absorbe edilir. Besinler absorpsiyonunu yavaşlatırlar ve doruk plazma düzeyini biraz azaltırlar; ancak absorbe edilen toplam ilaç miktarını azaltmazlar. Vücutta önemsiz derecede metabolize edilir ve böbreklerden çabuk itrah edilir; yarılanma ömrü 0.6 - 0.9 saattir. Duyarlı bakterilere bağlı, bu bölümün başlangıcında sayılan infeksiyonların tedavisinde kullanılır. En önemli kullanılış yeri ampisiline dirençli *H. influenzae*'ye bağlı otitis media'dır. Diğer üst solunum yolu infeksiyonlarına katkıda bulunan *Moraxella catarrhalis*'e karşı da etkilidir. Diğer oral sefalosporinler gibi diyareye neden olabilir. Erişkinlerde 6 - 8 saatte bir 250 - 500 mg dozunda uygulanır.Pediyatrik dozu günde 40 mg/kg'dir.

Sefuroksim aksetil: Parenteral olarak kullanılan sefuroksim'in mide - barsak kanalından yeterli derecede absorbe edilebilen aksetil esteridir; ön -ilaçtır ve absorbe edildikten sonra barsak mukozasından ve karaciğerden geçerken hidroliz (de-esterifiye) edilerek sefuroksim'e dönüşür. Absorpsiyon oranı %50 kadardır. Besinlerle birlikte alındığında absorpsiyon oranı artar. Eliminasyon yarılanma ömrü 1.1 saattir. Yaklaşık % 50'si değişmeden böbreklerden idrar içinde itrah edilir. Parenteral sefuroksim'in kullanıldığı indikasyonlarda kullanılır. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* tarafından hastane dışında oluşturulan akut pnömonilerin tedavisinde kullanılacak en optimal ikinci kuşak oral sefalosporin olarak kabul edilmektedir. Epiglottit, akut sinüzit, yumuşak doku infeksiyonları ve komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının da tedavisinde kullanılabilir. Erişkinlere günde 2 kez 250-500 mg dozunda verilir. Çocuk dozu günde 2 kez 125 mg'dır.

Sefprozil: Yapısal olarak sefadroksile benzer. Tek farkı 3 pozisyonunda metil grubu yerine vinil-metil grubu taşımasıdır. *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'in salgıladığı beta-laktamazlara dayanıklı bir ikinci kuşak sefalosporindir. Steptokokal farenjitin tedavisinde ve *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e bağlı otitis media'nın, akut bronşiti izleyen sekonder bakteriyel infeksiyonların ve kronik bronşitin akut alevlenmelerinin tedavisinde kullanılır. Ağızdan alt solunum yolu infeksiyonlarında günde 2 kez 500 mg ve üst solunum yolu infeksiyonlarında günde 1 kez 500 mg verilir. Çocuk dozu 12 saatte bir 7.5-15mg/kg veya günde 1 kez 20 mg/kg'dır.

Lorakarbef: Antibakteriyel spektrumu ve kullanılışı bakımından sefuroksime benzeyen ikinci kuşak sefalosporindir. *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'e etkisi sefuroksim aksetil'e kıyasla daha düşüktür. Günlük erişkin dozu 400-800 mg'dır, 12 saat ara ile 2 kezde verilir. Çocuklarda günde 2 kez 15-30 mg/kg kullanılır. Etki süresi uzundur.

C) Üçüncü kuşak sefalosporinler: Bu grup içinde **sefiksim, sefpodoksim proksetil, seftibuten, sefdinir** ve **sefditoren pivoksil** yer alır. **Seftibuten dışında diğerlerinin hepsi Türkiye'de pazarlanmıştır.**

Sefiksim görece uzun etkili bir sefalosporindir. Betalaktamazlara karşı sefaklordan daha fazla dayanıklıdır. İn vitro olarak *S. pyogenes*, penisiline duyarlı *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria* ve birçok enterik gram-negatiflere etkilidir. Otitis media'nın, diğer üst solunum yolu infeksiyonları ve bronşit ile *E. coli* veya *P. mirabilis*'e bağlı komplikasyonsuz idrar yolu infeksiyonlarının, komplikasyonsuz gonorenin ve tifonun tedavisinde kullanılır. Günlük erişkin dozu ağızdan 400 mg'dır, günde bir veya iki kezde verilir. Çocuklarda günlük dozu 8 mg/kg'dır. Görece sık görülen yan tesirleri diyare, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklardır.

Bu grupta bulunan diğer antibiyotikler olan sefpodoksim proksetil, sefditoren pivoksil, seftibuten ve sefdinir orta şiddette alt ve üst solunum yolu infeksiyonları tedavisinde kullanılırlar. Özellikle *H. influenzae*'ye (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) karşı güçlü etkileri vardır. Buna karşın *S. pneumoniae*'ye etkinlikleri değişkendir.

Üçüncü kuşak oral sefalosporinler diğer oral sefalosporinlere kıyasla enterik gram-negatif basillere (*E. coli*, *P. mirabilis* ve *Klebsiella*) karşı daha aktiftirler. Ancak bu antibiyotikler *Enterobacter*, *Acinetobacter* ve *P. aeruginosa* suşlarının çok büyük bir çoğunluğuna karşı etkinlik göstermezler. Bu özellikleri nedeniyle daha çok 2. kuşak sefalosprinlerin in vitro etki spektrumuna benzer özellik taşırlar. Sefiksim ve seftibuten'in stafilokoklara karşı etkinliği çok düşükken, sefpodoksim proksetil ve sefdinir'de bu etkinlik daha fazladır. Seftibuten'in pnömokoklara da akti-

vitesi düşüktür. Bu antibiyotiğin spektrumu sefdinir ve sefpodoksim'e benzer. Bu antibiyotiklerin hepsi plazmid aracılığıyla sentezlenen çok sayıda beta-laktamaza karşı stabilite gösterirken, kromozomal beta-laktamazlar tarafından kolayca hidrolize uğratılırlar.

Sefditoren piroksil: Kronik bronşitin akut alevlenmeleri, diş infeksiyonları, toplumdan alınmış pnömoni, farenjit, tonsilit, cilt ve cilt yapılarınının infeksiyonunda ağızdan günde iki kez 400 mg kullanılır.

Sefdinir: Ağız yolundan üst solunum yolu infeksiyonları, toplumdan alınmış pnömoni, komplikasyonsuz cilt ve cilt yapılarının infeksiyonları ve kronik bronşitin akut alevlenmelerinin tedavisinde günde bir kez 300 mg kullanılır. Günlük çocuk dozu 7 mg/kg'dır.

Sefpodoksim proksetil: Yukarıdaki son iki sefalosporine kullanılış yerleri bakımından benzer. Ayrıca komplikasyonsuz gonore ve komplikasyonsuz üriner infeksiyonlarda kullanılır. Ağızdan günde iki kez 100-400 mg verilir. Çocuk dozu günde 10 mg/kg'dır.

2. Parenteral kullanılan sefalosporinler

A) Birinci kuşak sefalosporinler: Bu ilaçlar esas olarak cerrahi proflaksi amacıyla kullanılırlar. Farmakokinetik özelliklerinden ötürü **sefazolin** bu anlamda ideal bir ilaçtır; bu indikasyonda **sefalotin**e tercih edilir. Protez implantasyonu, temiz-kontamine cerrahi işlemler (kardiyak cerrahi, orofaringeal mukozanın geçildiği başboyun cerrahisi, yüksek riskli gastroduodenal ve bilyer cerrahi işlemler, vajinal ve abdominal histerektomi, yüksek riskli sezaryen ve yeni travma yaraları üzerinde yapılacak cerrahi işlemler) için yaygın olarak kullanılırlar. Buna karşın kolorektal cerrahi ve appendektomi için yapılan profilakside önerilmezler. Ek olarak MRSA'nın potansiyel patojen olma olasılığı durumlarında kullanımlarından kaçınmak gerekir. Her iki ilaç da santral sinir sistemine geçmez.

Sefalotin: Tıpta ilk kullanılan sefalosporindir. Kas içine injeksiyonu ağrıya ve lokal steril iltihaba neden olduğundan, daha ziyade i.v. uygulanır. Bu durumda lokal flebit yapabilir. Kas içine injeksiyon yapmak zorunda kalınırsa derin injeksiyon yapılmalıdır. Erişkinlere 6 saatte bir 1 g uygulanır. Bu miktar 20-30 ml fizyolojik salin ile seyreltilerek 20 dakikada i.v. injekte veya infüze edilebilir. Pediyatrik dozu günde 40 - 100 mg/kg'dır. Eliminasyonu böbrek-dışı yoldan olduğu için böbrek yetmezliğinde dozunu ayarlamak gerekmez.

Sefazolin: Plazma proteinlerine en fazla bağlanan sefalosporin olması ve böbreklerden esas itibariyle glomerüler filtrasyonla atılması nedeniyle parenteral kullanılan birinci kuşak ilaçlar arasında eliminasyon yarılanma ömrü en uzun olanıdır (yaklaşık 1.5 saat). Bu nedenle cerrahideki profilaktik uygulamalarda diğer sefalosporinlere, tercih edilir. Sefazolin sefalotine kıyasla stafilokokal beta-laktamaza daha duyarlıdır. Ancak bu durumun klink önemi gösterilememiştir.

Sefazolin, aynı dozda parenteral verilen diğer sefalosporinlere göre daha yüksek plazma konsantrasyonu sağlar. Ancak plazmada mevcut miktarın 4/5'ü proteine bağlı durumda olduğundan plazma konsantrasyonlarının karşılaştırılması serbest (etkin) plazma konsantrasyonları üzerinden yapıldığında sefazolin'in bu açıdan belirgin bir üstünlüğünün olmadığı görülür. Karaciğerden safra içine de itrah edilir. Safradaki düzeyi plazmadakinin yaklaşık 7 katı kadardır. Vücutta dezasetilasyona uğramaz. Erişkinlerde sekiz saatte bir 250 - 500 mg dozunda i.m. veya i.v. kullanılır. Pediatrik günlük dozu 25 - 50 mg/kg kadardır. Kas içinde injeksiyonu; sefalotin'e göre daha az ağrılıdır. Damar içine injeksiyonu sefalotine göre daha düşük oranda flebit yapar.

B) İkinci kuşak sefalosporinler: Bu ajanlardan ikisi **sefuroksim ve sefamandol**, oral ikinci kuşak sefalosporinlerde olduğu gibi in vitro *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* ve *H. influenzae*'ye olan etkilerinden ötürü hastane dışında gelişmiş ve özellikle allta yatan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalardaki pnömonilerin empirik tedavisinde kullanılırlar. Hastanın tedavisine önce parenteral yoldan başlanıp, ardından oral yoldan tedaviye devam edilmesi olarak açıklanabilecek "ardışık tedavi" bu preparatlarla mümkün olur. Bu sayede hastanın erken dönemde taburcu edilerek bir yandan yaşam kalitesinde artma sağlanırken, öte yandan da parenteral tedavinin neden olacağı komplikasyonlar ve ilave masraflardan sakınılmış olur. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, pnömokoklarda artan penisilin direnci nedeniyle, hastane dışında gelişen pnömonilerin empirik tedavisinde sefuroksim'in penisilin alternatifi bir ilaç olarak kullanılmaması gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Artan sefuroksim direncinin pnömokokal bakteremili hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sefuroksim *H. influenzae*, *N. meningitidis* ve penisilinduyarlı *S. pneumoniae* tarafından oluşturulan akut menenjit tedavisinde de kullanılabilir. Ancak bu indikasyonda daha avantajlı farmakodinamik özelliklere sahip sefotaksim veya seftriakson tercih edilir. Sefamandol'un *H. influenzae*'ye karşı etkinliği sefuroksime'e kıyasla daha düşüktür. Bu ajanların hiç biri nozokomiyal pnömoni tedavisinde kullanılamazlar.

Sefamisin türevleri (sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol) güçlü anaerobik etkileri nedeniyle başta intraabdominal infeksiyonlar olmak üzere karma tipte bakteri florasıyla oluşan infeksiyonlarda kullanılırlar. Bu infeksiyonlar arasında pelvik abseler, diabetik ayak infeksiyonları, dekübitus ülserleri ve karma yumuşak doku infeksiyonları sayılabilir. İntraabdominal cerrahi profilaksisinde (kolon cerrahisi ve apendektomi) profilaktik amaçla kullanılabilirler.

Sefuroksim: *H. influenzae*'ye karşı (ampisiline-dirençli olanlar dahil) ve *Neisseria*'lara karşı (beta-laktamaz salgılayanlar dahil) güçlü etkilidir. Antistafilokokal etkinliği sefalotin'inkinden zayıftır; fakat antipnömokokal etkinliği daha fazladır. Plazma proteinlerine az bağlanır (% 33). BOS'a fazla geçer. Çocuklardaki menenjitin olağan etkenleri üzerindeki etkinliği nedeniyle bu olgularda kullanılabilir. Ayrıca bebekler ve küçük çocuklarda, hastane dışında gelişen bakteriyel pnömoni, süpüratif kemik ve eklem infeksiyonları ile odontojenik ve orbital selülit'in tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Sekiz saatte bir 0.75-1.5 g derin i.m. veya i.v. injeksiyonla ya da infüzyonla verilir. Pediyatrik günlük dozu 50 - 100 mg/kg'dir. Menenjitte doz 2 - 3 kat artırılır. Böbrek yetmezliği halinde dozu azaltılır. **Aksetil türevi** ağızdan kullanılır (bkz. Oral kullanılan sefalosporinler).

Sefamandol: Gram-negatif basillerin salgıladığı beta-laktamazlara, birinci kuşak sefalosporinlere göre daha dayanıklıdır. Ancak *H. influenzae*'in TEM-1 beta-laktamazına karşı dayanıklılığı zayıftır. Antipsödomonal etkinlik göstermez. *S. aureus* ve koagülaz-negatif stafilokoklara karşı sefazolin'e kıyasla daha etkilidir. Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Bu grupta yer alan **seforanid** ve **sefonisid** yapısal olarak sefamandol'e benzer. Seforanidyarılanma ömrünün uzunluğu (2.6 saat) nedeniyle günde iki kez uygulanabilir. Sefonisid %98 oranında proteinlere bağlandığından eliminasyonu yavaştır ve günde tek doz uygulanabilir. Her ikisinin de antibakteriyel spektrumu sefamandol'e benzer.

Sefoksitin: Halen kullanılan üç **sefamisin türevi** ilaçtan biridir (diğerleri sefotetan ve sefmetazol). Yapısının özelliği nedeniyle, beta-laktamazlara fazla dayanıklıdır. Antibakteriyel spektrumunun birinci kuşak sefalosporinlere göre daha geniş olması bakımından sefamandola benzer. *E. coli*, *Klebsiella* ve indol-negatif *Proteus*'a karşı birinci kuşaktan daha etkilidir. Ancak *Enterobacter* türleri ve *H. influenzae*'ye karşı sefamandoldan daha az etkinlik gösterir. Sefoksitin ve diğer iki sefamisin türevi ilaç, ***Bacteroides*'lere karşı etkinlik** gösteren ikinci kuşak sefalosporinlerdir. Sefoksitin, diğer ikisinden biraz daha fazla etkilidir ve beta-laktam antibiyotikler içinde ***Bacteroides* fragilis'e karşı** en etkin ilaçtır. Bu nedenle aerob ve anaerob bakterilerden oluşan karma bir floranın yaptığı jinekolojik (pelvik), abdominal ve belirli pulmoner infeksiyonlarda (aspirasyon pnömonisi gibi) tercih edilir. Ancak *B. fragilis*'te ülkeden ülkeye değişmek üzere %4-31 arasında direnç bildirilmiştir. Direnç oranı *B. thetaiomicron*, *B. distasonis* ve *B. ovatus*'ta % 80'e varır. Gram-pozitif koklara karşı, birinci kuşak sefalosporinlere göre bir üstünlüğü yoktur. Sadece i.m. ve i.v. uygulanır. Tüme yakın kısmı değişmeden böbreklerden hızlı bir şekilde itrah edilir. Yarılanma ömrü 45-60 dakika kadardır.

Erişkinlerde hafif infeksiyonlarda 6-8 saatte bir 1 g dozunda, orta şiddette veya ağır infeksiyonlarda 4 saatte bir 2 g veya 6-8 saatte bir 3 g dozunda uygulanır. Pediyatrik günlük dozu 50-150 mg/kg'dır. Penisilinaz-salgılayan gonokok infeksiyonlarında 2 g'lık tek doz şeklinde verilebilir. İntramüsküler injeksiyonu sefamandoldan daha az ağrı yapabilir. İntravenöz injeksiyonu sefamandola oranla daha fazla flebit yapar. Bu antibiyotik halen ülkemizde pazarlanmamaktadır.

Sefotetan disodyum: Antibakteriyel spektrumu sefoksitininkine benzer; gram-negatif enterik bakterilere karşı daha güçlü etkinlik gösterir ve eliminasyon yarılanma ömrü 3 kez daha uzundur. Ancak sefoksitin, *B. fragilis* dahil birçok *Bacteroides* türüne karşı etkili olduğu halde, sefotetan sadece *B. fragilis*'e etkilidir. Yapısındaki metiltiotetrazol (MTT) radikali nedeniyle hipoprotrombinemi ve kanama eğilimine yol açma sakıncası yaratır. Türkiyede pazarlanmamıştır.

Sefmetazol: Etki spektrumu sefotetana benzer. Ancak enterik gram-negatiflere etkisi daha düşüktür. Yapısında taşıdığı MTT radikali nedeniyle disülfiram-benzeri yan etkiye sahiptir. Türkiye'de pazarlanmamıştır.

C) Üçüncü kuşak sefalosporinler: Bu gruptaki sefalosporinler klinik kullanımda önemli bir yere sahiptirler. Genellikle hastane içinde gelişen ve dirençli gram-negatif bakteriler tarafından oluşturulan infeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. Bu antibiyotiklerin yaygın ve kontrolsüz kullanımı son yıllarda ciddi boyutta direnç sorunlarına yol açmıştır. Hastane dışında gelişen, ancak hastaneye yatırma indikasyonu olan pnömonili hastaların tedavisinde sefotaksim veya seftriakson kullanılabilir. Benzer şekilde akut bakteriyel menenjitin empirik tedavisinde bu iki ilaç standart tedavi haline gelmiştir. Seftriakson gonokokal infeksiyonların günümüzde kabul edien standart ilacıdır. Penisiline-duyarlı streptokkokal endokarditin ayaktan tedavisinde yine seftriakson kullanılabilir. Antipsödomonal etkisi olanlar esas olarak bu bakterinin neden olduğu ciddi nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. Tedavi sırasında direnç gelişimini önlemek için genellikle bir aminoglikozid antibiyotik ile kombinasyonları önerilir.

(i) Pseudomonas'a etkisi olmayanlar:

Sefotaksim: Tıpta ilk kullanılan üçüncü kuşak sefalosporindir. Aerobik gram-negatif basillerin çoğuna (özellikle *E.coli*, *P. mirabilis* ve *Klebsiella*) etkilidir. Ancak moleküler sınıf C kromozomal beta-laktamazları yüksek oranda sentezleyen veya ESBL/GSBL üreten suşlara karşı etkisizdir. *S. aureus*'a karşı etkinliği orta düzeydedir. Antistafilokokal bir antibiyotik olarak kullanılmaz. BOS içine yeterli derecede geçer. Bu nedenle gram-negatif enterik basiller, *H. influenzae*, *N. menengitidis* ve *S. pneumoniae*'ye bağlı menenjite karşı etkilidir. *P. aeruginosa*, enterokoklar ve B.*fragilis*'e karşı etkinliği yetersizdir. Plazma proteinlerine % 40 oranında bağlanır; Karaciğerde % 30-50'ye varan bir oranda desasetil sefotaksim'e metabolize edilir. Bu metabolitin antibakteriyel etkisi sefotaksim'e kıyasla daha düşük olmakla birlikte, her ikisi sinerjistik etki göstererek birbirlerinin etkilerini potansiyalize ederler. Kalan kısmı ve metabolitleri büyük ölçüde böbrekten itrah edilir. Yarılanma ömrü 1 saat kadardır. Erişkinlerde i.m. injeksiyon veya i.v. injeksiyon ya da infüzyonla 8 saatte bir 1-2 g dozunda kullanılır; ağır infeksiyonlarda 4 - 6 saatte bir verilmesi gerekir. Pediyatrik dozu günde 100-150 mg/kg'dır. Duruma göre daha yüksek dozda kullanılabilir.

Seftriakson: Gram-negatif bakteri spektrumunun niteliği bakımından sefotaksim ve seftizoksim'e benzer *H. influenzae*, *N. gonorrheae*, meningokoklar ve pnömokoklara karşı etkilidir. *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, enterokoklar ve stafilokoklara karşı etkinliği pratik olarak yoktur. Plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır. BOS'a sefotaksim ve seftizoksim kadar iyi geçer. Kısmen karaciğerde metabolize edilmek veya safraya itrah edilmek ve kısmen de böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılmak suretiyle yavaş elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü en uzun olan sefalosporindir (8 saat). Böbrek yetmezliği olgularında doz ayarlanması gerekmez. Erişkinlerde 24 saattte bir 1-2 g i.v. dozunda uygulanır. Çocuk dozu günde 50 mg/kg'dir; menenjitte iki katına çıkarılır. Bakteriyel menenjitte, alt solunum yolu infeksiyonlarında, gonorenin çeşitli şekillerinde ve doz aralığının uzunluğu nedeniyle duyarlı bakterilere bağlı infeksiyonu olan hastalarda ayaktan tedavide tercihan kullanılır. Tifoya karşı alternatif ilaçtır.. Diğerlerine göre sık diyare yapan bir sefalosporindir; bunda barsak mikroflorasını bozmasının katkısı vardır. Görece sık bir şekilde safra kesesinde çökelti (psödolitia-

zis, "safra çamuru") yapar, bu, bazen semptomatik olabilir (safra koliği, bulantı ve kusma gibi); tedavi bittikten sonra iki ay içinde çökelti kaybolur.

Seftizoksim: Etki spektrumu sefotaksim'e benzer. Ancak *B. fragilis*'e etkisi ondan fazla (suşların %60-80'ni inhibe eder), *S. pneumoniae*'ye etkisi ise daha düşüktür. Sefotaksimden farklı olarak vücutta metabolize olmaz; verilen dozun hemen hemen tümü değişmeksizin glomerüler filtrasyonla ve kısmen de tubuluslardan salgılanarak böbreklerden idrara geçer. Eliminasyon yarılanma ömrü 1.7 saattir. Sekiz veya 12 saatte bir 1 -2 g dozunda i.v. injeksiyon ya da infüzyonla veya derin i.m. injeksiyonla verilir. Pediyatrik dozu günde 150- 200 mg/kg'dir.

Sefodizim: Yapıca aminotiazolil sefalosporin'dir. Antibakteriyel spektrumu sefotaksiminkine benzer; *H. influenzae* ve *Proteus mirabilis*'e karşı ondan daha etkilidir. *P. aeruginosa*'ya yeterince etkili değildir. Eliminasyon yarılanma önrü sefotaksiminkinden daha uzundur (yaklaşık 3 - 4.5 saat). Verilen dozun % 80'i böbreklerden itrah edilir; % 20 kadarı safraya geçer. İntramüsküler olarak günde 2 kez 1-2 g verilir. Nötrofillerin opsonize olan veya olmayan bakterilere karşı bakterisidal etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Ancak bu durumun klinikte anlamlı bir üstünlüğe yol açıp açmadığı belli değildir.

Sefmenoksim: Yapısında MTT kökü taşıyan ve etki spektrumu yukarıda sayılanlara çok benzeyen bir antibiyotiktir. Sadece Almanya ve Fransa'da sınırlı kullanıma sahiptir.

(ii) Anti-psödomonal etki gösterenler:

Sefoperazon: Üçüncü kuşağın ilk üyelerindendir.Bu kuşaktaki diğer ilaçlar gibi *Enterobacteriaceae* grubu gram-negatif basillere karşı güçlü etkinlik gösterir. *P. aeruginosa*'ya karşı etkinliği bakımından seftazidim'den sonra gelir. *B. fragilis*, ve *K. pneumoniae*'ye etkinliği bakımından önde gelen üçüncü kuşak ilaçlardan biridir. Sefoperazonun ve üçüncü kuşaktaki diğer ilaçların *B. fragilis*'e karşı etkinliği ikinci kuşaktaki sefoksitininkinden düşüktür. *N. gonorrhoeae*'ye etkinliği yeterli derecededir. Shigella ve diğer birçok *Enterobacteriaceae* türüne karşı etkinliği sefotaksim, seftazidim ve seftriakson'unkinden daha düşüktür. Gram-pozitif koklara karşı etkinliği (*S. aureus* hariç), birinci kuşaktaki ilaçlara göre düşüktür. Plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. BOS içine penetrasyonu yeterli değildir. Bu nedenle menenjit tedavisinde kullanılamaz.. Diğer sefalosporinlerden farklı olarak büyük kısmı (%70'i) karaciğerden safra ile itrah edilir; enterohepatik dolanıma girer. Yarılanma ömrü diğer sefalosporinlerin çoğununkine göre uzundur (2.4 saat). Safradaki konsantrasyonu plazmadakinin 20 katına kadar çıkar; safra yolu tıkanmamışsa 6000 μg/ml konsantrasyonuna erişebilir. Safra yolunun tıkanması halinde de safraya yeterli derecede (yaklaşık 200 μg/ml) girebilir. Böbrek yetmezliğinde dozunun ayarlanması gerekmez.

Sefoperazon'un **sulbaktam'la kombine** bir preparatı ülkemizde ve diğer bazı ülkelerde kullanımdadır. Etki spektrumu açısından piperasilin ve tazobaktam kombinasyonuna benzer. Hastanede gelişen pnömoniler, intrabdominal infeksiyonlar ve diğer cerrahi infeksiyonlar, cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılır. Sulbaktam'ın asinetobaktere karşı gösterdiği antibiyotik etki nedeniyle, in vitro duyarlılığın saptandığı olgularda bu bakteriyle gelişen infeksiyonlara karşı sulbaktam-sefoperazon kombinasyonu kullanılabilir. Benzeri bir kullanım sulbaktam-ampisilin için de geçerlidir. Ancak son yıllarda asinetobakter suşlarında bu antibiyotik kombinasyonlarına karşı önemli ölçüde direnç gelişimi söz konusudur.

Sefoperazon, erişkinlerde 12 saatte bir 1-2 g i.m. veya i.v. uygulanır. Yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda daha sık ve daha fazla verilebilir; amikasin ile kombine edilebilir. Çocuk dozu günde 200 mg/kg'dir; ikiye bölünerek i.v. verilir. Aşağıdaki indikasyonlarda tercih edilir: kaynağı belli olmayan sepsisler, tıkanmalı safra yolu infeksiyonları ve sepsisleri, nozokomiyal pnömoniler (*P. aeruginosa*'nın rol oynama olasılığı nedeniyle), nötropenik ateşli hastalar. Tifoya karşı da kullanılabilir.

Seftazidim: Antipsödomonal etki gücü en yüksek sefalosporindir. BOS'a iyi geçer ve psödomonal menenjitte ilk tercih edilecek ilaçlardan biridir. İntravenöz veya i.m. injeksiyonla ya da i.v. infüzyonla 8 saatte bir 1 g verilir. İki aylıktan büyük çocuklarda günlük doz i.v. 30-100 mg/kg'dır; 2 aylığa kadar olanlarda 25-60 mg/kg'dır. Menenjitli çocukta günlük doz 150 mg/kg'ye artırılır. Özellikle ESBL/GSBL sentezleyen *E. coli* ve *Klebsiella* infeksiyonlarının sıklığındaki artış seftazidim kullanımının önemli ölçüde kısıtlanmasına neden olmuştur. *P. aeruginosa* suşlarında da seftazidime karşı son yıllarda ciddi boyutta direnç gelişmiştir.

D) Dördüncü kuşak sefalosporinler: Bu grubun en belirgin özelliği dengeli bir anti-gram-pozitif ve anti-gram-negatif etkilerinin olmasıdır. Bu gruptaki her iki antibiyotik de (sefepim ve sefpirom) anti-psödomonal etkilidir. Klinikte hastanede gelişmesi koşuluyla dirençli gram-negatif bakteriler tarafından oluşturulan üriner infeksiyon, alt solunum yolları infeksiyonları, deri ve yumuşak doku ve kemik infeksiyonlarında ve diğer ciddi bakteriyel infeksiyonlarda kullanılmaktadırlar. Hastane dışında gelişmiş ciddi pnömokoksik pnömonilerde sefotaksim ve seftriakson kadar etkili bulunmuşlardır. Nötropenik ateşli kanser hastalarının empirik tedavisinde tek başlarına veya bir aminoglikozid ile kombine halde kullanılabilirler. Kromozomal moleküler sınıf C beta-laktamaz üreten bakteri infeksiyonlarında 3. kuşak sefalosporinlere kıyasla daha etkilidirler.

Sefepim: Beta-laktamaz enzim türlerine en dayanıklı ve onları pek indüklemeyen dördüncü kuşak sefalosporindir. Antibakteriyel spektrumu sefotaksiminkine benzer; ancak *P. aeruginosa*'ya karşı da etkilidir (seftazidime yaklaşık eşit). Streptokoklar ve metisiline-duyarlı *S. aureus*'a karşı seftazidimden daha etkilidir. Tamamiyle böbrekten itrah edilir. İntravenöz injeksiyon veya infüzyonla 12 saatte bir 0.5-1 g verilir; ağır infeksiyonlarda aynı ara ile veya 8 saatte bir 2 g uygulanır. Ancak 2006 ve 2007 yıllarında yayınlanan iki meta-analizde sefepim kullanan hastalarda nedeni açıklanamayan bir mortalite artışı bildirilmiş ancak bu bildirim FDA tarafından yapılan bir güvenlik değerlendirmesinde doğrulanmamıştır.

D) Beşinci kuşak sefalosporinler: Bu grup içinde **seftarolin fosamil** ve **seftobiprol medokaril** vardır. Her ikisi de parenteral yoldan kullanılan bu yeni sefalosporin türevlerinin en önemli özelliği stafilokokların PBP 2a'sına

yüksek afinite göstermeleri dolayısıyla metisilin-dirençli stafilokoklara ve enterokoklara etkili olmalarıdır.

Seftarolin fosamil intravenöz uygulanan bir ön-ilaçtır. Plazmada süratle aktif formu olan seftarolin'e çevrilir. Metisiline-dirençli stafilokoklar dışında penisiline-dirençli *S. pneumoniae* dahil pek çok gram-pozitif ve -negatif bakteri üzerine bakterisid etkilidir. Pseudomonas aeruginosa'ya karşı etkinliği yoktur. ESBL ve KPC gibi geniş spektrumlu enzimlere karşı duyarlıdır ve hidrolize uğrayarak inaktive edilir. FDA tarafından komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları ile toplumdan kazanılmış pnömoni tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Seftarolin'in, nonbeta-laktam bir beta-laktamaz inhibitörü olan ve tek başına antibiyotik etkisi bulunmayan Avibaktam (NXL-101) ile kombinasyonu çeşitli klinik çalışmalarda denenmektedir. Bu inhibitör, moleküler sınıf A (çoğu ESBL/GSBL türleri dahil), sınıf C (dereprese suşlar dahil) ve bazı sınıf D beta-laktamazlara karşı etkili olup, ancak b sınıfı metallo enzimlere etkisi yoktur. Avibaktam ile seftazidimin kombinasyonu halen Faz II çalışmalarda komplike üriner sistem ve komplike intraabdominal infeksiyonların tedavisinde denenmektedir.

Seftobiprol medokaril de, intravenöz olarak uygulanan ve plazmada hızla aktif formuna dönüşen bir ön-ilaçtır. Seftarolin'e benzer şeklilde metisiline-dirençli stafilokoklar ve penisiline-dirençli pnömokoklar dahil pek çok gram-pozitif ve -negatif bakteriye karşı etkinik gösterir. Psödomonasa karşı etkisi yoktur. Doza-bağımlı lineer farmakokinetik özellik gösterir. Esas olarak glomerüler filtrasyon yoluyla vücuttan atılır. Plazma yarılanma-ömrü 3-4 saat dolayındadır. Cilt ve yumuşak doku infeksiyonları ile toplumdan kazanılmış pnömoni olgularında karşılaştırmalı çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir. Henüz FDA veya EMA onayı almamıştır.

3. Oral ve parenteral kullanılan sefalosporinler

Sefradin: Her iki yoldan kullanılan birinci kuşak sefalosporindir. Aside dayanıklıdır ve mide-barsak kanalından hızlı absorbe edilir. Barsakta besin bulunması absorpsiyonunu geciktirir; fakat absorbe edilen ilaç miktarını azaltmaz. Böbreklerden değişmeden itrah edilir. Antibakteriyel spektrumu bakımından diğer birinci kuşak sefalosporinlere bir üstünlüğü yoktur.

Hafif infeksiyonlarda ağızdan 6 saatte bir 250 - 500 mg verilir. Ağır infeksiyonlarda doz iki katına yükseltilir. Çocuklarda günlük doz 50 - 100 mg/kg'dır, 4 keze bölünerek verilir; günlük maksimum doz 4 g'ı geçmemelidir.

İntravenöz veya derin i.m. injeksiyonla da uygulanabilir; 6 saatte bir 500 mg dozunda injekte edilir. İnfeksiyonun ağırlığına göre bir kezlik doz 2, hatta 4 katına çıkarılabilir.

Sefuroksim: Kendisi parenteral ve aksetil esteri oral kullanılır Özelliklerine yukarıda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

YAN ETKİLERİ

1. Alerjik reaksiyonlar: Sefalosporinlerin en sık görülen yan etkileridir. Kullananların **yaklaşık % 5'inde** oluştuğu saptanmıştır. En çok görülenler makülopapüler cilt döküntüleri, ürtiker ve eozinofili şeklinde olanlardır. Bazen ilaç ateşi oluşabilir. Akut anafilaksi gibi ağır reaksiyonlar nadirdir; sefalosporin injeksiyonuna bağlı fatal anafilaksi bildirilmiştir. Ancak bu etkileri penisilinle görülenin %0.01'i oranında saptanmıştır. Aşağıdaki reaksiyonlar iki haftadan daha uzun ve yüksek dozda sefalosporin kullanıldığında görülebilir: hepatoselüler zedelenme, interstisyel nefrit, lökopeni, trombositopeni. Coombs testini pozitifleştirebilirler; nadiren hemolitik anemi yapabilirler. Her ne kadar serum ve cilt testleri ile sefalosporin ve penisilinlere karşı çapraz-alerji gösterilmiş ve penisilinlere alerjik olanların yaklaşık % 5'inde sefalosporinlerin de alerjik reaksiyon yaptığı kestirilmiş ise de penisilinlere duyarlı kişilerde, gerektiğinde, ihtiyatlı olmak (ciddi alerjik reaksiyonun hemen tedavisi için hazırlıklı olmak) kaydıyla sefalosporinler verilebilir. Ancak risk, penisilinlerin geçmişte yapmış olduğu reaksiyonun şiddeti ile orantılı şekilde arttığından, penisilinlerin hemen başlayan ciddi alerjik reaksiyon (ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm ve anaflaksi gibi) oluşturmuş olduğu hastalarda sefalosporinler kullanılmamalıdır. Sefaklor alan çocuklarda görülen serum hastalığı tablosu sıklığında artış dışında, her hangi bir sefalosporinle aşırı-duyarlık reaksiyonlarının penisilin alanlardakinden daha sık görüldüğüne dair bir veri yoktur.

2. Gastrointestinal bozukluklar ve lokal tahriş reaksiyonları: Ağız yolundan, alınan sefalosporinler mide tahrişine bağlı olarak bulantı ve kusma yapabilir, barsak tahrişi sonucu diyare meydana getirirler. **Diyare**, bulantı ve kusmaya göre daha sık oluşur (%2-5). Üçüncü kuşak sefalosporinlerden **seftriakson ve sefoperazon**, en sık diyare yapan sefalosporinlerdir; bu durum barsak florasını belirgin şekilde azaltmalarına bağlıdır. Günde 2g veya daha yukarı dozlarda seftriakson kullanan hastaların %20-45'inde safra çamuru oluşabilir. Tedavinin kesilmesinin ardından 10-60 gün içinde kaybolur. Kas içine injekte edilen sefalosporinler, genellikle **ağrı**ya neden olurlar; sefazolin ile bu durum seyrek görülür. Ayrıca steril abse veya lokal olarak sert infiltrasyon yapabilirler. İntravenöz uygulama sırasında ven endotelinin tahrişine bağlı olarak flebit ve tromboflebit yapabilirler. Müstahzarları sodyum tuzu şeklinde olduklarından solüsyonları alkalidir. Tahrişe bağlı reaksiyonlar ve bu arada **flebit**, sefalotin uygulanan hastalarda oldukça fazla bir oranda (yaklaşık % 20-50) oluşur.

3. Nefrotoksik etki ve karaciğer fonksiyon bozukluğu: Sefalotin ve sefazolin dahil çeşitli sefalosporinler, kan üre düzeyinde yükselme gibi, böbrek fonksiyonunda geri-dönüşlü bozukluğa bağlı belirtiler oluşturabilirler. Sefalotin aminoglikozidlerin nefrotoksik etkisini potansiyalize edebilir. Sefaloridin akut tübüler nekroz gibi ciddi bozukluğa neden olduğu için terkedilmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden nefrotoksik potansiyeli olan **seftazidim**dir Seftazidim, nefrotoksik olan sefaloridin'e yapıca benzer. Ancak klinik anlamda neftoksisite bildirilmemiştir.

Daha önce başlamış böbrek bozukluğu bulunması, hastanm ileri yaşta olması veya aminoglikozid antibiyotiklerle ya da furosemid gibi güçlü diüretiklerle bir arada verilmeleri sefalosporinlerin nefrotoksik etkisini artırır. Sefalosporinleri sözü edilen antibiyotiklerle birlikte kullanmak gerekirse serum kreatinin düzeyi ve üre düzeyini hergün ölçmek suretiyle, böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.

Sefalosporin tedavisi uygulananlarda kan ALT, AST ve alkalin fosfataz düzeyinin yükselmesi gibi karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtileri bazen gözlemlenmiştir.

4. Süperinfeksiyon: Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin birçoğu ile tedavi sırasında, *Pseudomonas* , enterokok ve *Candida*'ya bağlı süperinfeksiyonlar görülebilir. *Clostridium difficile*'ye bağlı enterokolit oluşabilir. *Clostridum difficile* enterokoliti ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinleri uzun süre kullananlarda görece sık görülür.

5. Diğer yan tesirler: Bütün üçüncü kuşak sefalosporinler, barsak mikroflorasını azaltarak, göreceli K vitamini eksikliği yapabilirler ve bu nedenle **protrombin zamanını** uzatabilirler. Molekülünde **3-metiltiotetrazol yan zincirine sahip olan** moksalaktam, sefotetan, sefamandol, sefmetazol, sefmenoksim ve sefoperazon'un K vitamini metabolizması ile ilgili **ilave etkileri** nedeniyle sözkonusu potansiyel etkinlikleri daha fazladır; fakat klinik uygulamada moksalaktam hariç diğer üçüncü kuşak sefalosporinlerle fazla bir kanama sorunu olmamıştır (moksalaktam, ilave olarak trombosit disfonksiyonu yapar). Ancak bütün geniş spektrumlu antibiyotikler gibi bu ilaçlar da özellikle düşkün ve beslenmesi bozuk hastalarda protrombin zamanını uzatabilirler. Bu nedenle hemoraji riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdırlar. Kanamayı önlemek için moksalaktam verilen hastalara haftada bir 10 mg K vitamini injeksiyonu uygulanması ve günde 4 g'dan fazla ilaç alan hastalarda kanama zamanının izlenmesi tavsiye edilir. 3-Metiltiotetrazol yan zinciri içeren ilaçlarla tedavi altındaki hastalar, alkol aldıklarında kanda asetaldehid birikmesine bağlı **disulfiram-reaksiyonu** ortaya çıkabilir. Sefalosporinlerin gebelerde teratojenik etkilerinin olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur.

Geçimsizlik ve laboratuvar testlerini bozma

Sefalosporinler aynı solüsyon içinde aminoglikozidlerle karıştırılmamalıdırlar; kimyasal kompleks oluşturarak birbirlerini inaktive ederler. Bu iki ilacın kombine kullanılmasının nefrotoksisiteyi artırdığına yukarıda değinilmiştir. Penisilinler gibi, selalosporinler de indirgen maddelerdir. Bundan dolayı, sefalosporin tedavisi gören hastaların idrarında Benedict veya Fehling ayıraçları ile veya Clinitest tableti ile glukoz arandığında yanlış-pozitif reaksiyon oluşur. Glukoz oksidaz esasına dayanan yöntemleri bozmazlar.

II. Diğer Beta-Laktam Antibiyotikler

Bu grup antibiyotikler içinde **karbapenemler ve monobaktamlar** sayılabilir.. Bunların ilkinden halen kullanılanlar **imipenem, meropenem, doripenem ve ertapenem**'dir. **Bu grupta halen geliştirilme aşamasında olan başka ajanlar da vardır.** İkinci gruptan halen kullanılanı **aztreonam**'dır. Karbapenemlerde, penisilinler ve sefalosporinlerde olduğu gibi molekülde başka bir halka ile kaynaşmış (füzyon yapmış) beta-laktam halkası bulunur, bunlar da iki halkalı (bisiklik) bir çekirdek içerirler. Karbapenem çekirdeği, sefalosporinlerinkine değil, penisilinlerinkine benzer; beta-laktama bitişik 5 üyeli halkada penisilinlerden farklı olarak kükürt bulunmaz ve bir çift-bağ bulunur. Monobaktamlarda ise molekülün çekirdek kısmında sadece beta-laktam halkası bulunur, ikinci bir halka yoktur. Bundan dolayı monobaktam nukleusu monosikliktir ve halka 3-aminomonobaktamik asid şeklindedir. Yapı değişikliğine bağlı olarak adı geçen daha yeni beta-laktamların antibakteriyel etkinliği ve beta- laktamazlara duyarlığı da penisilinler ve sefalosporinlerinkinden farklıdır.

İmipenem: Klinik kullanıma giren ilk **karbapenem** türevi antibiyotiktir. Streptomyces cattleya'dan elde edilen tienamisin'in kimyaca N-forminidoyl türevidir. Bakteri çeperindeki penisilin bağlayan proteinlere (PBP-1 ve PBP-2'lere) yüksek afinite gösterir. Kromozom - ve plazmid-aracılı **beta-laktamazlara ileri derecede dayanıklıdır**; penisilinlere ve sefalosporinlere dirençli bakteri türlerinin çoğuna karşı etkilidir. Antibakteriyel spektrumu onlarınkinden daha geniştir. Bu nedenle üçüncü kuşak sefalosporinlere üstünlük gösterir. Halen mevcut beta-laktam antibiyotikler arasında meropenemle birlikte en geniş spektrumlusudur. Gram-pozitif koklara (*Enterococcus faecalis* dahil, fakat (*Enterococcus faecium* ve metisiline-dirençli stafilokoklar hariç), gram-negatif aerobik basillere (*E. coli*, *Proteus*lar, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Aeromonas* gibi), *Bacteroides fragilis* ve klostridiumlar gibi anaeroblara, *Nocardia* ve *Mycobacterium avium intracellulare*'ye karşı etkilidir. Duyarlı enterokoklara karşı penisilinde olduğu gibi bakteriostatik etkilidir. İmipenem diğer karbapenemlerde olduğu gibi enterokokal infeksiyonların tedavisinde primer ajan olarak kullanılmaz. *E. faecium* ve beta-laktamaz üretmeyen penisilin-dirençli enterokoklar imipenem'e dirençlidirler. En uygun tedavi alanı **sefalosporinlere dirençli *Enterobacteriaceae* infeksiyonlarıdır.** Bu tür bakterilere bağlı alt solunum yolu infeksiyonları, komplikasyonlu veya komplikasyonsuz idrar yolu infeksiyonları, intraabdominal ve jinekolojik infeksiyonlar, kemik, eklem ve cilt infeksiyonları ile bakteriyel septisemilerde kullanılır. Metisiline-dirençli stafilokaklara, diğer bütün beta-laktam antibiyotikler gibi etkisizdir. Karma infeksiyonların empirik tedavisinde antipsödomonal penisilinlerin veya sefalosporin + aminoglikozid kombinasyonlarının yerini tutabilir. Nefrotoksik ve ototoksik değildir. Moleküler sınıf C kromozomal beta-laktamazlara ve GSBL türü enzimlere karşı yüksek stabilite gösterir. *Stenotrephomonas maltophilia* ve Burkholderia cephacia tarafından sentezlenen metalloenzimler karbapenemleri hidrolize edebilir. Gram-negatif bakteri çeperinde bulunan ve imipenemin hücre içine girmekte kullandığı OprD (D2) transport proteininin kaybı ile de direnç gelişebilir. Psödomonas infeksiyonlarının tedavisi sırasında %17'ye varan oranlarda bu protein kaybının ortaya çıkarak imipenem direncine neden olabileceği rapor edilmiştir. Bazı enterobakter suşlarında porin kaybı ile birlikte baskıdan kurtulmuş/dereprese kromozomal beta-laktamaz üretiminin imipenem direncine neden olabileceği gösterilmiştir. Son yıllarda önem kazanan bir direnç mekanizması da çeşitli Gram-negatif bakteriler tarafından sentezlenen **karbapenemazlardır.** Bu enzimler hemen tüm beta-laktam antibiyotikleri hidrolize etme özelliğine sahip olup, çoğunlukla beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler. Bu enzimler Ambler sınıflamasına göre A, B (metallobetalaktamazlar) ve D sınıfları içinde yer alırlar. Bu enzimler içinde *Klebsiella pneumoniae* suşları tarafından salgılanan ve

sınıf A enzimler olan KPC türevi enzimler, enterik Gram-negatifler tarafından salgılanan sınıf B enzimler olan VIM türevleri ve A. baumannii tarafından sentezlenen OXA türevi enzimler (OXA-23, 24, 58 vd.) en önemlileridir.

İmipenem mide-barsak kanalından absorbe edilmez. Böbrekte proksimal tubulus hücrelerinde bulunan bir dipeptidaz türü olan **dehidropeptidaz-1 enzimi** tarafından çok çabuk inaktive edildiği için, bu enzimi inhibe eden **silastatin sodyum** maddesi ile **kombine müstahzar** (imipenem+silastatin sodyum veya silastatinli imipenem) halinde üretilir, tek başına kullanılmaz. Sonuncu maddenin antibakteriyel etkinliği yoktur. Kombine durumda injekte edildiğinde yaklaşık 3/4'ü değişmeden böbreklerden itrah edilir; eliminasyon yarılanma ömrü her iki komponent için de yaklaşık 1 saattir.

İmipenem + silastin, flakon veya infüzyon şişeleri içinde sırasıyla, 250 mg + 100 mg veya 500 mg + 500 mg ilaç içeren kuru toz halinde pazarlanmıştır. Günlük erişkin imipenem dozu 1.5 - 2.0 g'dır; **i.v. infüzyonla**, üçe veya dörde bölünerek 8 veya 6 saatte bir verilir. En sık görülen **yan tesirleri** (olguların % 2'si veya daha azında) injeksiyon yerinde tahrişe bağlı lokal reaksiyonlar, flebit, tromboflebit, bulantı, kusma, ciltte döküntü, hipotansiyon, başdönmesi, somnolans ve konfüzyondur. Özellikle hızlı infüzyonu hastaların %1'inde şiddetli bulantı ve kusmaya neden olur .Serum transaminazlarını seyrek olarak yükseltebilir. Diğer geniş spektrumlu ilaçlar gibi mide-barsak kanalı ve diğer yerlerde süperinfeksiyon yapabilir. Seyrek de olsa myoklonus ve konvülsiyon yapabilir. Özellikle altta yatan santral sinir sistemi hastalığı ve/veya renal yetmezliği olan ve doz ayarlaması yapılmamış hastalarda konvülsiyon ciddi bir yan tesirini teşkil eder. Bu yan tesirin sıklığı %1.5'a varan oranlarda rapor edilmiştir. Diğer karbapenemlerden ertapenem de olağan-dışı olarak konvülsiyon yapabilir.

Meropenem: Tienamisin'in dimetilkarbamoil türevidir. Renal diehidropeptidaza dayanıklı olduğu için imipenemden farklı olarak tekbaşına parenteral kullanılır. Farmakolojik özellikleri ve antibakteriyel spektrumu imipeneminkine benzer. Genel olarak gram-pozitif bakterilere karşı etkisi imipenem'e kıyasla daha düşük, buna karşılık gram-negatiflere etkisi daha yüksektir. İmipenem'e dirençli bazı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı etkilidir. Klinikte meropeneme karşı psödomonaslarda gelişen dirençten, daha önce penisilinler bölümünde anlatılan MexA-MexB-OprM pompa aktivasyonu ve OprD porin kaybı kombinasyonu sorumludur. Tek başına OprD kaybı meropeneme karşı direnç gelişimine neden olmaz. İmipenem'e kıyasla direnç gelişimi daha güç olur. Ancak, imipenem başlığı altında bahsedilen karbapenemaz enzimleri meropenemi de kolayca inaktive ederler. Erişkin dozu i.m. injeksiyon veya i.v. injeksiyon ya da infüzyonla 8 saatte bir 0.5 g ve ağır infeksiyonlarda 1 g'dır. Pediatrik dozu 6-8 saatte bir 10-20 mg/kg'dır. İmipeneme göre daha az yan tesir yapar. Bulantıya neden olmadığı için i.v. bolus şeklinde verilebilir. Konvülsiyon yapıcı etkisi çok daha düşüktür. Bu nedenle renal yetmezliği veya santral nörolojik sorunlu hastalarda tercih edilecek karbapenem türevidir.

Diğer karbapenem türevleri: Bunlar içinde **ertapenem, doripenem, panipenem, biapenem, tomopenem** ve oral kullanılabilen karbapenemler olan **faropenem medoksomil/daloksat ve tebipenem pivoksil** sayılabilir.

Ertapenem yapıca 1-metil-karbapenem'dir. Oldukça uzun bir yarılanma ömrüne (4.5 saat) sahiptir. Bu nedenle günde tek doz parenteral olarak uygulanır. Serumda proteinlere %92 oranında bağlanır. Esas atılım yolu glomerüler filtrasyondur; verilen dozun %92'si idrarla aktif ilaç olarak atılır. Gram-pozitif etkinliği artmış bir karbapenem türevi olup metisiline-duyarlı *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* ve diğer streptokoklar üzerine etkilidir. Enterik gram-negatifler, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve *B. fragilis* dahil anaerobik bakterilere karşı da etkilidir. Buna karşılık MRSA, enterokoklar, asinetobakter ve *P. aeruginosa* üzerine etkisi yoktur. Penisiline dirençli pnomokoklara karşı etkisi sınırlıdır. Klinikte toplumdan kazanılmış pnömoni, komplikasyonlu üriner infeksiyon, komplikasyonlu cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, (diyabetlilerdekiler dahil) pelvik (bu arada akut jinekolojik infeksiyonlar) ve intraabdominal infeksiyoların tedavisinde ve kolorektal cerrahi profilaksisinde kullanılabilir. Erişkinlerde tavsiye edilen doz günde bir kez 1 g i.v.'dir.

Doripenem halen imipenem ve meropenem'inkilere benzer indikasyonlarda ruhsatlı, meropenem'e benzer özelliklere sahip, intravenöz infüzyonla uygulanan bir karbapenemdir. *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı meropenem'e kıyasla in vitro daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde ventilatör ilişkili olanlar dahil nozokomiyal pnömonilerin, komplike intraabdominal infeksiyonların, komplike ve komplike olmayan piyelonefrit ve baktereminin eşlik ettiği olgular dahil komplike üriner infeksiyonların tedavisinde onaylıdır. Günlük doz günde üç kez 500 mg'dır. Yakın zamanda tamamlanan çift-kör, çift-plasebo kontrollü karsılastırmalı bir çalısmada, ventilatörle iliskili pnömonili hastalarda kontrol grubunda imipenem kullananlara kıyasla doripenem alanlarda mortalitenin daha yüksek, buna karsılık tedavi basarısının daha düsük oldugu gösterilmistir. **Panipenem** 1993 yılından bu yana sadece Japonya'da kullanımda olan imipenem'e benzer bir başka parenteral karbapenem'dir. Bir renal dehidropeptidaz inhibitörü olan betamipron ile kombine olarak kullanılır. **Biapenem** Japonya ve Güney Kore'de kullanılan etkinlik bakımından meropenem'e benzeyen bir başka parenteral karbapenem türevidir. Renal dehidropetidaza dirençli olup, tek başına kullanılabilir. **Tomopenem** henüz geliştirilme aşamasında olan yeni bir beta-metilkarbapenem olup, metisiline-dirençli stafilokoklar dahil dirençli gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere in vitro etki gösterir. **Faropenem** bir ester ön-ilaç şeklinde (faropenem medoksamil/daloksat) ağız yoluyla 1997 yılından bu yana Japonya'da kullanılmaktadır. Etki spektrumu ertapenem'e benzer, ancak enterik gram-negatiflere etkisi ondan daha zayıftır. **Tebipenem pivoksil** Japonya'da çocuklarda solunum yolu infeksiyonlarında kullanılmak üzere geliştirilmiş bir ön-ilaçtır. Etki spektrumu ertapenem'e benzer. İnce barsakta aktif formu olan tebipenem'e dönüşür ve esas olarak idrar yoluyla atılır.

Aztreonam

Antibakteriyel tedaviye giren **ilk ve tek monobaktam** ilaçtır. Tamamiyle sentetik olarak yapılır. Molekülündeki yan zincirler bakımından üçüncü kuşak sefalosporinlerden

seftazidim'e benzer; bu yan zincirler nedeniyle, onun gibi, gram-negatif bakterilerin ürettiği beta-laktamazların çoğuna karşı ileri derecede dayanıklıdır. Böylece aerobik gram-negatif bakterilere karşı etkinliği güçlendirilmiştir. Bu tür bakterilerin çeperine kolayca nüfuz eder ve orada PBP-3'e sıkı bir şekilde bağlanarak onu inhibe eder. Dar spektrumlu bir kemoterapötiktir. Sadece belirli aerobik gram-negatif bakterilere (*H.influenzae*, *Enterobacteriaceae* grubu, *Neisseria*, *Pseudomonas aeruginosa*'ya) etkilidir. Gram-pozitif bakterilere ve anaeroblara etkisizdir. *Enterobacteriaceae*'ye karşı seftazidim ve sefotaksim kadar, fakat sefoperazon, sefoksitin, gentamisin, tobramisin ve piperasilinden daha fazla etkilidir. *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı üçüncü kuşak sefalosporinlerin birçoğu kadar etkilidir; ancak bu bakımdan imipeneme ve seftazidime göre genellikle daha az etkilidir. Gram-negatif bakteri infeksiyonlarında aminoglikozidler yerine kullanılabilir; onlardan daha az toksiktir. Nefrotoksik ve ototoksik değildir. Aminoglikozidlerle kombinasyonu sinerjistik antibakteriyel etkileşme gösterir. İmmünojenikliği düşüktür, diğer beta-laktam antibiyotiklere çapraz-alerji potansiyeli azdır. Penisilin alerjisi olanlarda genellikle alerjik reaksiyona neden olmaz.

Barsaktan çok az (% 1'den az) absorbe edilir. İnjeksiyonla verilen dozun yaklaşık 3/4'ü böbreklerden değişmeden atılır; kalanı metabolize edilir. Orta ve ağır böbrek yetmezliğinde dozu azaltılmalıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü 1.3 -3 saattir.

Duyarlı gram-negatif bakterilere bağlı ağır idrar yolu, alt solunum yolu, intraabdominal, intrapelvik, kemik ve eklem infeksiyonları ile septisemilerde ve akut komplikasyonsuz gonorede kullanılır. Hastanede gelişen gram-negatif pnömonilerinde etkili bulunmuştur. Karma infeksiyonlarda antistafilokokal penisilinler, vankomisin, klindamisin ve metronidazol veya diğer 5-nitroimidazollerle kombine edilerek antibakteriyel spektrumu genişletilebilir. Olağan dozu 8 veya 12 saatte bir 1-2 g'dır; i.m. veya i.v. injeksiyon ya da i.v. infüzyonla uygulanır. Ağır sistemik infeksiyonlarda dozun artırılması gerekir. Başlıca yan tesirleri ciltte döküntü, bulantı ve kusma, diyare ve i.v. infüzyon yerinde lokal reaksiyondur. Bunların genellikle % 2'den seyrek görüldüğü bildirilmiştir. Pahalı ve dar spektrumlu bir antibiyotik olmasından ötürü yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Halen ülkemizde pazarlanmamaktadır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

SEFALOSPORİNLER

1. ORAL SEFALOSPORİN MÜSTAHZARLARI :

a) Sefaleksin (1. Kuşak) müstahzarları :
- Maksipor Film Tablet (Actavis): 500 mg sefaleksin 16 tablet /kutu; 1000 mg sefaleksin, 10 ve 20 tablet/kutu
- Maksipor Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Actavis): 250 mg sefaleksin /5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Sef Film Tablet (Mustafa Nevzat): 500 mg sefaleksin 16 tablet/kutu; 1000 mg sefaleksin, 16 ve 20 tablet/kutu
- Sef Oral Süspansiyon (Mustafa Nevzat): 250 mg sefaleksin /5 ml , 80 ml ve 100 ml şişe/kutu

b) Sefditoren pivoksil (2. Kuşak) müstahzarları:
- Spectracef Film Tablet (Abdi İbrahim): 200 mg sefditoren pivoksil, 10 ve 20 tablet/kutu.
- Spectracef Pediatrik Saşe (Abdi İbrahim): 30 mg sefditoren pivoksil/ poşet, 21 poşet/kutu; 50 mg sefditoren pivoksil/ poşet, 21 ve 42 poşet/kutu
- Meiact Film Tablet (Abdi İbrahim): 200 mg sefditoren pivoksil, 10 ve 20 tablet/kutu

c) Sefadroksil (1. Kuşak) müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

d) Sefaklor (2. Kuşak) müstahzarları:
- Ceclor MR Film Tablet (Actavis): 375 mg ve 750 mg sefaklor, 10 tablet/kutu
- Ceclor Oral Süspansiyon İçin Granül (Actavis İstanbul): 125 mg sefaklor /5 ml ve 250 mg sefaklor /5 ml, 100 ml şişe / kutu .
- Kefsid Kapsül (Actavis): 500 mg sefaklor, 12 ve 24 kapsül/kutu
- Kefcid Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Actavis): 125 mg sefaklor /5 ml ve 250 mg sefaklor /5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Losefar Kapsül (Zentiva): 250 mg sefaklor, 16 kapsül/kutu; 500 mg sefaklor, 21 kapsül/kutu.
- Losefar Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Zentiva): 125 mg sefaklor /5 ml ve 250 mg sefaklor /5 ml sefaklor, 100 ml şişe/kutu
- Sanocef MR Film Tablet (Sanovel): 375 mg ve 750 mg sefaklor, 10 tablet/kutu
- Sanocef Oral Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz (Sanovel): 125 mg sefaklor /5 ml ve 250 mg sefaklor /5 ml, 100 ml şişe/kutu

e) Sefiksim (2. Kuşak) müstahzarları :
- Fixef Film Tablet (Deva) : 400 mg sefiksim, 5 ve 10 tablet /kutu
- Fixef Pediatrik Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Deva): 100 mg sefiksim / 5 ml, 50 ve 100 ml şişe/kutu
- Suprax Film Tablet (Eczacıbaşı): 400 mg sefiksim, 5 ve 10 tablet /kutu
- Suprax DT Disperse Olabilen Tablet (Eczacıbaşı): 400 mg sefiksim, 5 ve 10 tablet /kutu
- Suprax Pediatrik Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Eczacıbaşı): 100 mg sefiksim/ 5 ml, 50 ve 100 ml şişe/kutu
- Zimaks Film Tablet (Bilim): 400 mg sefiksim, 5 ve 10 tablet /kutu
- Zimaks Oral Süspansiyon İçin kuru toz (Bilim): 100 mg/ 5ml sefiksim, 50 ve 100 ml şişe/kutu

f) Sefuroksim aksetil (2. Kuşak) müstahzarları
- Aksef Film Tablet (Nobel): 250 mg sefuroksim aksetil, 10,14 ve 20 tablet /kutu; 500 mg sefuroksim aksetil ,10,14 ve 20 tablet /kutu
- Cefaks Film Tablet (Deva): 250 mg sefuroksim aksetil, 10 ve 14 tablet /kutu; 500 mg sefuroksim aksetil, 10,14 ve 20 tablet /kutu
- Cefaks Oral Süspansiyon Hazırlamak İçin Granül (Deva):, 125 mg sefuroksim/5 ml, 50 ve 100 ml şişe/kutu; 250 mg/5 ml sefuroksim, 100 ml şişe/kutu
- Toz İçeren Flakon İ.M./İ.V. (Deva): 250 mg ve 750 mg sefuroksim aksetil, 1 flakon/kutu
- Oraceftin Film Tablet (Actavis): 250 mg sefuroksim aksetil, 10 tablet /kutu; 500 mg sefuroksim aksetil, 10 ve 20 tablet /kutu
- Zinnat Film Tablet (GlaxoSmithKlein): 250 mg sefuroksim aksetil, 10,14 ve 20 tablet /kutu; 500 mg sefuroksim aksetil, 10,14 ve 20 tablet /kutu
- Zinnat Süspansiyon Hazırlamak İçin Granül (GlaxoSmithKlein): 125 mg sefuroksim aksetil / 5 ml, 50 ve 100 ml şişe/kutu;
- Zinnat Forte Süspansiyon Hazırlamak İçin Granül (GlaxoSmithKlein): 250 mg/ 5 ml sefuroksim aksetil, 100 ml şişe/kutu

g) Sefprozil (2. Kuşak) müstahzarları :
- Erasef Film Tablet (Mustafa Nevzat): 500 mg sefprozil, 10 ve 20 tablet/kutu.
- Erasef Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Mustafa Nevzat): 250 mg sefprozil/5 ml, 60 ve 100 ml şişe/kutu.
- Prefix Film Tablet (Nobel): 500 mg sefprozil, 10, 14 ve 20 tablet/kutu.
- Prefix Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Nobel): 250 mg sefprozil/5 ml, 60 ve 100 ml şişe/kutu.
- Serozil Tablet (Saba): 500 mg sefprozil, 10 ve 20 tablet/kutu.

- Serozil Oral Süspansiyon İçin Kuru Toz (Saba): 250 mg sefprozil/5 ml, 60 ve 100 ml şişe/kutu.

h) Lorakarbef (2. Kuşak) müstahzarları :
- Lorabid Kapsül (Actavis): 200 mg ve 400 mg lorakarbef, 10 kapsül/kutu.
- Lorabid Oral Süspansiyon hazırlamak için granül (Actavis): 100 mg lorakarbef/5 ml ve 200 mg lorakarbef/5 ml, 60 ml şişe/kutu.

2. PARENTERAL SEFALOSPORİN MÜSTAHZARLARI:

a) Sefalotin (1. Kuşak) müstahzarları :
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

b) Sefazolin (1. Kuşak) müstahzarları :
- Cefozin Enjektabl Flakon İ.M./İ.V. (Bilim): 250 mg, 500 mg ve 1000 mg sefazolin sodyum. 1 flakon (+ çözücü ampulu) /kutu
- Cefozin Enjektabl Flakon İ.M. (Bilim): 250mg, 500 mg ve 1000 mg sefazolin sodyum. 1 flakon (+ çözücü olarak % 0,5 lidokain hidroklorür içeren ampul) / kutu.
- Maksiporin Enjeksiyonluk Toz i İçeren Flakon İ.M./İ.V. (Yavuz İlaç): 1000 mg sefazolin sodyum. 1 flakon (+ çözücü) / kutu
- Maksiporin Enjeksiyonluk Toz İçeren Flakon İ.M. (Yavuz İlaç): 500 mg ve 1000 mg sefazolin sodyum. 1 flakon (+ çözücü olarak % 0,5 lidokain hidroklorür içeren ampul) / kutu
- Sefazol Enjektabl Flakon İ.M./İ.V. (Mustafa Nevzat): 250 mg, 500 mg ve 1000 mg sefazol sodyum. 1 flakon (+ çözücü ampul)/kutu
- Sefazol Enjektabl Flakon İ.M. (Mustafa Nevzat): 250 mg, 500 mg ve 1000 mg sefazol sodyum. 1 flakon (+ çözücü ampul)/kutu

c) Sefepim (4. Kuşak) müstahzarları:
- Ekipim Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.M./İ.V. (Tüm Ekip): 0,5 g ve 1 g sefepim hidroklorür. 1 flakon/kutu.
- Unicef Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.M./İ.V. (Mustafa Nevzat): 0,5 g ve 1 g sefepim hidroklorür. 1 flakon/kutu.

d) Sefodizim disodyum müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

e) Sefuroksim sodyum (2. Kuşak) müstahzarları
- Aksef Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.M. (Nobel): 250 mg ve 750 mg sefuroksim aksetil, 1 flakon/kutu
- Aksef Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.M./İ.V. (Nobel): 250 mg ve 750 mg sefuroksim aksetil, 1 flakon/kutu
- Cefaks Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.M. (Deva): 250 mg ve 750 mg sefuroksim aksetil, 1 flakon/kutu
- Cefaks Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.M./İ.V. (Deva): 250 mg ve 750 mg sefuroksim sodyum, 1 flakon (+ çözücü ampul)/kutu
- Zinnat Enjektabl Flakon İ.M./İ.V. (GlaxoSmithKline): 750 mg sefuroksim sodyum, 1 ve 50 flakon (+ çözücü ampul /kutu)

f) Sefoksitin sodyum (2. Kuşak) müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

g) Sefoperazon (3. Kuşak) müstahzarları:
- Cefobid Flakon İ.M./İ.V. (Pfizer): 1 g sefaperazon sodyum. 1 flakon/kutu (+ çözücü ampul).

h) Seffoperazon + sulbaktam müstahzarları:
- Sulperazon Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.M./İ.V. (Pfizer): 1 g sefaperazon ve 1 g sulbaktam, 1 flakon (+ çözücü ampul)/kutu
- Sulperazon Enjektabl Flakon İ.M. (Pfizer): 1 g sefaperazon ve 1 g sulbaktam,1 flakon (+ çözücü olarak % 0,5 lidokain hidroklorür içeren ampul)/kutu

i) Sefotaksim sodyum (3. kuşak) müstahzarları:
- Betaksim Enjektabl Flakon (Mustafa Nevzat): 500 mg ve 1000 mg sefotaksim sodyum, 1 flakon /kutu
- İeforan Flakon İ.M./İ.V. (İ.E. Ulagay): 500 mg ve 1000 mg sefotaksim sodyum, 1 flakon /kutu
- Eqitax Flakon İ.M./İ.V. (Tüm Ekip): 500 mg ve 1000 mg sefotaksim sodyum, 1 flakon /kutu
- Eqitax Flakon İ.V. (Tüm Ekip): 2000 mg sefotaksim sodyum, 1 flakon /kutu
- Sefagen Flakon İ.M./İ.V. (Bilim): 500 mg ve 1000 mg sefotaksim sodyum, 1 flakon /kutu
- Sefotak Steril Flakon (Zentiva): 500 mg ve 1000 mg sefotaksim sodyum, 1 flakon /kutu

j) Seftriakson (3. Kuşak) müstahzarları:
- Cefridem Enjeksiyon İçeren Toz Flakon İ.V (Berk Farma): 500 mg, 1 g ve 2 g seftriakson sodyum, 1 flakon /kutu
- Cephaxon Enjektabl Flakon İ.V. (Toprak): 500 mg ve 1 g seftriakson sodyum, 1 flakon /kutu
- Novosef Flakon İ.V. (Zentiva): 500 mg ve 1 g seftriakson sodyum, 1 flakon /kutu
- Rocephin Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.V. (Saba): 500 mg ve 1 g seftriakson sodyum, 1 flakon /kutu

k) Seftazidim müstahzarları:
- Fortum Flakon İ.M./İ.V. (GlaxoSmithKlein): 1 g seftazidim, 1 ve 50 flakon /kutu
- İesetum Flakon İ.M./İ.V. (İ.E. Ulagay): 500 mg ve 1 g seftazidim, 1 flakon /kutu
- İesetum Flakon İ.V. (İ.E. Ulagay): 2 g seftazidim, 1 flakon /kutu
- Zidim Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.M./İ.V. (Tüm Ekip): 500 mg ve 1 g seftazidim, 1 flakon /kutu

l) Seftizoksim sodyum (3. Kuşak) müstahzarları:
- Cefizox Enjektabl Flakon İ.M./İ.V. (Zentiva): 0,5 g ve 1 g seftizoksim sodyum, 1 flakon (+ çözücü) /kutu)
- Cefizox Enjektabl Flakon İ.M. (Zentiva): 0,5 g ve 1 g seftizoksim sodyum. 1 flakon (+ çözücü olarak % 0,5 lidokain hidroklorür ve sodyum hidroksit içeren ampul) /kutu

3. DİĞER BETA-LAKTAM İLAÇLAR

a) İmipenem/silastatin sodyum müstahzarları :
- Silanem İnfüzyon için Toz İçeren Flakon İ.V. (Koçak): 500 mg imipenem ve 500 mg silastatin, 1 flakon /kutu
- Tienam Flakon İ.V. (Merck-Sharp Dohme): 500 mg imipenem ve 500 mg silastatin, 1 flakon /kutu

b) Meropenem müstahzarları:
- Meronem Enjeksiyon İçin Toz İçeren Flakon İ.V (Astra Zeneca): 500 mg ve 1 g meropenem, 1 flakon /kutu
- Merosid Enjeksiyon İçin Toz İçeren Flakon İ.V (Koçak): 500 mg ve 1 g meropenem, 1 flakon /kutu
- Merozan Enjeksiyon İçin Toz İçeren Flakon (Dem): 500 mg ve 1 g meropenem, 1 flakon /kutu
- Mopem Enjeksiyon İçin Toz İçeren Flakon İ.V (Tüm Ekip): 500 mg ve 1 g meropenem, 1 flakon /kutu

c) Ertapenem müstahzarları :
- İnvanz Enjektabl Flakon İ.M./İ.V. (Merck Sharp Dohne): 1 g ertapenem, 1 flakon/kutu

d) Aztreonam müstahzarları :
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

19. Konu
MAKROLİD, LİNKOZAMİD VE STREPTOGRAMİN ANTİBİYOTİKLER VE LİNEZOLİD

Giriş • I. Makrolidler • Eritromisin • Rezistans Oluşumu • Farmakokinetiği • Kullanılış • Eritromisin Preparatları ve Dozları • Diğer Makrolidler • Roksitromisin • Klaritromisin • Azitromisin • Spiramisin • Yan Tesirleri • II. Linkozamidler • Klindamisin • Linkomisin • Farmakokinetiği • Kullanılışı • Yan Tesirleri • III Streptograminler • Kuinipristin/Dalfopristin • IV. Linezolid • Müstahzar Örnekleri •

Makrolid, linkozamid ve streptogramin türevi antibiyotikler makrosiklik lakton halkasından ibaret ortak bir yapıya ve benzer antibakteriyel etkinliğe sahip olmaları nedeniyle büyük bir antibiyotik familyası **(MLS familyası)** oluştururlar. Başlıca **makrolid antibiyotikler** eritromisin ve türevleri ile klaritromisin ve azitromisin'dir. Bunlardan başka Türkiye'de roksitromisin, diritromisin ve spiramisin de pazarlanmıştır. Bunların hepsine **eritromisin grubu antibiyotikler** adı da verilir. Moleküllerinde makrosiklik lakton (aglikon) halkası ve buna bağlı bir ya da iki dezoksiriboz radikali içerirler. Lakton halkası, biri oksijen ve diğerleri karbon olmak üzere 12, 14 veya 16 atomdan oluşur. Eritromisinde halka 14 üyelidir. Halka üzerinde hidroksil, alkil, keton ve aldehid grupları bulunur; üç veya daha az sayıda hidroksil grubu nötral ve bazik şekerlerle birleşmiştir.

Linkozamid antibiyotikler linkomisin ve onun klorlu türevi olan klindamisindir. Makrolidlerle birlikte gruplandırılmalarının nedeni, antibakteriyel spektrumlarının, etki mekanizmalarının, rezistans mekanizmalarının ve klinik kullanılış yerlerinin yakından benzemesidir. Eritromisinin **ketolid türevi** olan telitromisin'in de antibakteriyel spektrumu makrolidlerinkine benzer.

Atipik makrolidler olan **streptograminlerin** iki türü olan **kuinupristin** ve **daltopristin**'in karışımı **(Synercid)** rezistan pnömokok ve diğer bazı gram-pozitif kokus infeksiyonlarına karşı kullanılmak üzere bazı ülkelerde son yıllarda pazarlanmıştır.

Oksazolidinon türevi yeni bir sentetik ilaç olan **linezolid** de aynı indikasyonda yeni kullanıma girmiştir. Antibakteriyel etki mekanizması bu gruptaki diğer ilaçlarınkinden farklıdır.

I. Makrolidler

ERİTROMİSİN

Eritromisin (kimyaca eritromisin A) 1952'de Streptomyces erythreus'un bir suşundan izole edilmiştir. İlaç olarak **baz şekli, tuzu ve esterleri** kullanılır.

Etki Mekanizması

Eritromisin ve diğer makrolidler duyarlı bakterilerin ribozomlarının 50S alt-birimlerine geri-dönüşlü (reversibl) olarak bağlanarak, geçici olarak akseptör noktada (A noktasında) bulunan aminoasil tRNA molekülüne bağlı yeni peptid zincirinin peptidil (P) noktasına kaymasını (translokasyon olayını) inhibe ederek peptid zincirinin uzamasını önler (bkz. 16. Konu). Böylece bakteri hücresinde protein sentezini engeller. Bağlanma yerinin eritromisine karşı afinitesi, klaritromisin, azitromisin ve roksitromisine karşı olandan biraz daha düşüktür. Eritromisin ve diğer makrolidlerin bağlandığı yerin yanına kloramfenikol ve linkozamidler bağlanır. Etki yerleri binişiktir. O nedenle bu üç antibiyotik türü birbirlerinin bakteri ribozomlarındaki hedef noktalarına bağlanmasını yarışma suretiyle önlerler. Birbirlerinin antibakteriyel etkilerini antagonize ettiklerinden birlikte kullanılmamalıdırlar; bu üç antibiyotik grubundan birine rezistan olan bir bakteri suşu diğerlerine çapraz-rezistans gösterir.

Eritromisin ve diğer makrolidler genellikle sadece **bakteriyostatik** etkinlik gösterir. Eritromisinin tavsiye edilen dozuyla vücut sıvılarında oluşana eşit konsantrasyonda çok duyarlı belirli bakterilere (grup A beta-hemolitik streptokoklar ve Streptococcus pneumoniae suşlarının çoğuna) karşı bakterisid etki oluşturabildiği in vitro deneylerle saptanmıştır.

Antibakteriyel spektrumları

Eritromisin ve diğer makrolidlerin antibakteriyel spektrumu **penisilin G'ninkine benzer.** En güçlü etkinliklerini **gram-pozitif kokus ve basillere karşı** gösterirler. Bu gruptaki bakterilerin penisilinlere -rezistan (beta-laktamaz üreten) suşlarına da, Staphilococcus aureus suşlarının çoğu dahil, etkilidirler. **Gram-negatif kokuslara da etkilidirler.** Eritromisin, gram-pozitif bakterilerde, bazı gram-negatiflere göre yaklaşık 100 kez daha fazla toplanır.

Eritromisine en duyarlı bulunan **gram-pozitif kokuslar,** başta Strep. pyogenes ve Strep. pneumoniae (eritromisin için MİK≤1.0 μg/ml) olmak üzere, Strep. viridans, anaerob streptokoklar ve Strep. faecalis'tir. Staph. aureus ve özellikle Staph. epidermidis bunlara göre daha az duyarlıdır. Staph. aureus suşlarının bazıları, özellikle metisilin-rezistan şuslar ve hastane kaynaklı olanlar, eritromisine rezistandırlar veya ilaca maruz kalmaları yinelenince çabuk rezistans geliştirirler. Duyarlı **gram-pozitif basiller** Corynebacterium diphteriae, Bacillus antracis, Clostridium tetani, Clostridium perfringens, Propionibacterium acne ve Listeria monocytogenes'tir.

Gram-negatif bakterilerden eritromisine duyarlı olanlar Neisseria türlerinin suşlarının pekçoğu, Moraxella catarrhalis, Bordetella, Brucella ve Yersinia türlerinin bazıları, Legionella pneumophila ve Campylobacter fetus'tur. H. influenzae'nin duyarlığı azdır. **Gram-negatif anaerobik basillerden** Bacteroides'in orofaringeal türleri genellikle duyarlıdırlar; fakat Bacteroides fragilis türü genellikle rezistandır. E. coli dahil Enterobacteriaceae türleri de eritromisine genellikle rezistandırlar.

Eritromisin'e duyarlı olan **bakteri-dışı patojen mikroorganizmalar,** Treponema pallidum (sifiliz etkeni), Borrelia recurrentis (rekurrent ateş etkeni), Borrelia burg-

dorferi (Lyme hastalığı etkeni), Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma T (Ureaplasma urealyticum), Actinomyces israelii ve Rickettsia türleridir. Nocardia asteroides'in duyarlığı değişkendir; fakat ampisilin ve eritromisin kombinasyonuna oldukça duyarlı olabilir.

Klaritromisin, azitromisin ve roksitromisin'in antibakteriyel spektrumu nitelik bakımından eritromisininkine yakından benzer, ancak spektruma giren bakteri ve diğer mikroorganizma türlerinden bazılarının duyarlığı bakımından aralarında nicel fark vardır. Bu farklara adıgeçen ilaçlarla ilgili bölümlerde değinilmiştir.

Rezistans oluşumu

Eritromisin'e ve diğer makrolidlere doğal rezistansın nedenlerinden biri, bakteri hücre çeperinin ilacın pasif difüzyonuna elverişli olmamasıdır. Örneğin, Enterobacteriaceae türlerinin (E. coli gibi) kalın olan hücre çeperi dış duvarını aşamazlar. Benzer bir durum Staph. epidermidis suşlarında da görülmüştür. Eritromisinin etki yeri ribozomlar olduğu için sitoplazmaya girmesi gerekir. Eritromisinin Enterobacteriaceae grubu bakterilerin sitoplazması içine, gram –pozitif bakterilerdekine göre 100 kez daha düşük konsantrasyon oluşturacak derecede az girdiği saptanmıştır. Ortamın pH'sinin yükselmesi eritromisinin iyonizasyonunu azaltarak permeabiliteyi ve ilacın etkisini artırır. Bazı Enterobacteriaceae türleri, makrolidleri yıkan bir esteraz salgılamaları nedeniyle rezistans gösterirler.

Eritromisin ve diğer makrolidlere karşı kazanılmış rezistans geliştiğinde genellikle linkozamidlere ve benzer bir mekanizma ile antibakteriyel etki yapan streptogramin B'ye karşı da çapraz–rezistans gelişir. Buna MLS tipi (makrolid–linkozamid–streptogramin B tipi) rezistans denilir.

Eritromisin ve benzeri ilaçlara karşı kazanılan rezistansın en sık görülen bir mekanizması, bakterinin **metilaz salgılamasının** indüklenmesi sonucu, ribozomların 50S alt–biriminin bir öğesi olan ve makrolidlerin ribozomlara bağlanmasında rol oynayan **23S rRNA (ribozomal RNA)'nın adenin rezidülerinin metillenmesi**dir; bu olay sonucu afinitenin azalması, makrolidlerin bakteriyel ribozomların 50S alt–birimi üzerindeki etki yerilerine bağlanmasını azaltır. Metilaz geni, stafilokoklar, streptokoklar, enterokoklar ve Bacteroides türlerinde genellikle plazmidlerde bulunur ve normal durumda ekspresyona uğramaz; bu gen makrolidler tarafından indüklenir ve bu olay rezistansa yol açar. Bazı bakteri türlerinde metilaz yapısal (konstitütif) olarak sürekli üretilir; bu tür mikroorganizmalar, makrolidlere ve linkozamidlere yüksek derecede rezistans gösterirler.

Diğer bir rezistans mekanizması, bakteri hücre membranında makrolidleri hücreden dışarıya pompalayan (efluks yapan) bir aktif transport proteini oluşmasıdır. Makrolidleri hidroliz eden esterazların oluşması (Enterobacteriaceae grubu bakterilerde) ve 50S ribozomal alt-biriminin yapısının bozulması da rezistans kazanılmasında rol oynayabilir.

Duyarlı mikroorganizma türlerinin izolatlarının eritromisin ve diğer makrolidlere rezistans prevalansının, ülkeler arasında fazla değişkenlik gösterdiği bulunmuştur. Grup A streptokoklarda ve Strep. pneumoniae'de rezistans görece seyrek görülür; Staph. aureus ve Staph. epidermidis suşları arasında ise sıktır. Mycoplasma pneumoniae ve Legionella'da rezistans genellikle görülmez. Corynbacterium diphteriae için bildirilmiştir.

Farmakokinetiği

Eritromisin ve diğer makrolidlerin iki önemli farmakokinetik özelliğinden biri mide–barsak kanalından absorbe edilmeleri ve hücre içi dahil dokulara ve vücut sıvılarına (beyin ve BOS hariç) fazla sokulmalarıdır. Plazma proteinlere genellikle yüksek oranda bağlanmazlar.

Baz eritromisin aside dayanıksızdır ve ağızdan verildiğinde midede önemli ölçüde inaktive edilir. Eritromisin molekülünde asid ortamın tetiklediği geri-dönüşsüz kimyasal değişiklikler pH 4'e indiğinde başlar. İlk değişiklik, 9 numaralı pozisyondaki keton grubunun enolik eter grubuna dönüşmesi şeklinde olur. Bu nedenle aside dayanıklı yarı–sentetik eritromisin türevlerinde keton grubu, yan zincir eklemek suretiyle koruma altına alınmıştır. Mideden geçerken eritromisinin bozulmasını önlemek için, **baz eritromisin** müstahzarları ya aside dayanıklı barsakta açılan **kaplamalı tabletler** veya barsakta açılan kaplamalı granüller ile ya da peletlerle doldurulmuş **kapsüller** şeklinde hazırlanırlar; bunlar duodenuma geçtikten sonra açılırlar. Baz eritromisin, besinlerle alındığında absorpsiyonu azalır. Kaplamalı da olsa aç karna alınması gerekir. Eritromisin'in aside dayanıklılığını artırmak ve biyoyararlanımını yükseltmek için başvurulan diğer bir yaklaşım, onun ağızdan **tuz veya ester şeklinde** verilmesidir. Bu amaçla oral kullanılışa özgü **stearat tuzu** ve **iki esteri** yapılmıştır. Bunlar **etilsüksinat esteri ve loril sülfat tuzunun propionil esteri (diğer adıyla estolat esteri)**'dir.

Eritromisin etil süksinat ve eritromisin estolat, baz şekline veya eritromisin stearat'a göre midenin asid ortamına çok daha dayanıklıdır ve barsaktan daha fazla absorbe edilir. Bu iki ester hidroliz edilene kadar inaktiftir. Absorbe edilirken ve edildikten sonra vücutta hidroliz edilirler ve serbest kalan baz eritromisin etkinlik gösterir. Estolat esterinin biyoyararlanımı, etil süksinat esterininkine göre daha yüksektir. Bu esterlerin absorpsiyonu besinler tarafından etkilenmez.

Eritromisin dokulara iyi nüfuz eder. Hücre içine kolay girer ve hücre içindeki bakterileri de etkiliyebilir, fakat SSS'e ve BOS içine iltihap halinde bile yeterli derecede geçemez. Plasentayı geçebilir. Fagositik hücrelerde ve karaciğer hücrelerinde önemli ölçüde konsantre olur.

Vücutta estolat esteri, etil süksinat esterine göre daha yavaş hidroliz edilir. Kanda eritromisin estolat'ın % 20 –30'u aktif (serbest) baz eritromisin ve % 70 – 80'i inaktif propionil esteri şeklindedir. Eritromisin etil süksinat'ın ise % 55'i aktif baz ve % 45'i inaktif ester şeklindedir. Estolat şekli, diğer şekillere göre çok daha fazla absorbe edilmesine ve kanda daha yüksek ve daha uzun süren konsantrasyon oluşturmasına karşın, kandaki aktif serbest ilaç konsantrasyonu düşük olduğundan, gerçek biyoyararlanımı diğer eritromisin şekillerininkinden fazla yüksek sayılmaz. Kandaki serbest baz eritromisin konsantrasyonu üzerinden karşılaştırma yapıldığında eritromisinin bütün şekilleri aç

kana aynı eşdeğer dozda alındıklarında, kanda yaklaşık 3 saat sonra oluşan doruk konsantrasyon 1.0 – 1.5 μg/ml dolayındadır. Uygun intervallerle dozlar tekrarlandığında plato düzeyi 20 μg/ml'e kadar çıkabilir. Ciddi infeksiyonlarda olduğu gibi eritromisin kan düzeyinin yüksek olması gerektiğinde, ilacı **i.v. yoldan gluseptat veya laktobionat tuzu** şeklinde vermek gerekir. Ancak, injeksiyonluk preparatları uzun zamandır Türkiyede pazarlanmamaktadır.

Karaciğerde eritromisin kısmen metabolize edilir. Safra ile, tıkanıklık olmaması koşuluyla önemli ölçüde itrah edilir. Safradaki ilaç konsantrasyonu, kandakinin 10–50 katına çıkabilir. Eritromisin, karaciğerde çok sayıda ilacı inaktive eden CYP3A4 adlı sitokrom P450 enzimini inhibe eder ve o ilaçlarla etkileşir (bkz. 5. ve 11. Konu). Oral dozun % 2–5'i, intravenöz dozun ise % 12 – 15'i böbreklerden itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1 – 3 saattir. Anürik hastalarda yaklaşık 5 saate çıkabilir. Böbrek yetmezliği olgularında dozunun ayarlanması gerekmez.

Eritromisin preparatları ve dozları

Baz eritromisin suda az çözünen acı lezzetli bir maddedir. Aside dayanıksız olduğundan barsakta açılan kaplamalı tablet şeklinde veya kaplamalı granül veya peletlerden hazırlanan kapsül şeklinde kullanılır.

Eritromisin stearat ve eritromisin etil süksinat (ester) farmakokinetikle ilgili bölümde belirtildiği gibi aside dayanıklıdır ve ağızdan tablet veya oral süspansiyon şeklinde kullanılır. Farmasötik şekil içindeki ilaç miktarı genellikle **baz eritromisin eşdeğeri** üzerinden belirtilir. Eritromisin estolat hepatoksik etkisi nedeniyle artık terk edilmiştir.

Eritromisin ve türevleri hafif ve orta derecedeki infeksiyonlarda erişkinler tarafından 6 saatte bir 250 – 500 mg veya 12 saatte bir 500 mg - 1 g dozunda kullanılır; ağır infeksiyonlarda günlük doz 4 g'a kadar çıkarılabilir. Oral pediatrik günlük doz 30 – 50 mg/kg'dır, ağır infeksiyonlarda iki katına kadar artırılabilir.

Eritromisin gluseptat (glukoheptonat) ve eritromisin laktobionat suda görece fazla çözündüklerinden **injeksiyonluk solüsyon** yapmak için geliştirilmiş esterlerdir; i.v. yoldan infüzyon suretiyle kullanılır. Parenteral eritromisin uygulanmasına ağır infeksiyonlarda başvurulur.

Eritromisin'in % 1'lik **merhem** veya % 3'lük **jel** şekli günde 3 – 4 kez lezyonlu bölgeye uygulanmak suretiyle inflamatuvar aknenin tedavisinde kullanılabilir. % 0.1'lik merhemi oftalmia neonatorum tedavisinde yararlı olabilir. Trahom ve diğer konjonktivitlerde % 0.5'lik merhemi veya % 0.5 – 1'lik solüsyonu kullanılır.

Kullanılış

Eritromisin'in en yaygın kullanılış alanı, ağız ve solunum yollarında ve cilt ve yumuşak dokularda gram–pozitif bakterilerin yaptığı hafif veya orta derecedeki infeksiyonlardır. Bu infeksiyonlarda penisilinlerin kullanılması tercih edilir; fakat penisilin alerjisi nedeniyle onlar kullanılamıyorsa alternatif olarak eritromisin kullanılır. **Grup A streptokok** (Streptococcus pyogenes)'e bağlı farenjit, kızıl, selülit ve erisipelde ve penisiline duyarlı Strep. pneumoniae'ye bağlı pnömoni, bronşit ve kronik bronşitin akut alevlenmelerinde eritromisin, **penisilin G veya V** ve **amoksisilin**'in birinci kuşak sefalosporinlerden sonra **en etkin alternatiflerinden biridir**. Romatik ateş geçirmiş, penisiline alerjik kimselerde nüksün önlenmesi için veya kalp kapakçık bozukluğu olan penisiline alerjik kimselerde diş çekilmesi veya benzeri cerrahi girişimler sırasında endokarditin önlenmesi için profilaktik olarak kullanılır. Ancak bu amaçla artık klindamisin, sefalosporinler ve klaritromisin, eritromisine tercih edilmektedir. Aynı patojenlerin yaptığı akut otitis media, sinüzit ve boğaz infeksiyonlarında da adı geçen antibiyotiklerin alternatifidir. H.influenzae'ye eritromisin tek başına yeterli derecede etkinlik gösteremez.

Penisiline–rezistan Staph. aureus suşları oldukça yaygındır; bunların yaptığı minör infeksiyonlarda (impetigo, furonkulozis, karbonkl ve diğer cilt infeksiyonları gibi) eritromisin yararlı olabilir; ancak Staph. aureus eritromisine çabuk rezistans oluşturduğu için bu infeksiyonlarda birinci kuşak sefalosporinler veya penisilinaza–dayanıklı penisilinler tercih edilir, eritromisin hafif seyreden olgularda onların alternatifidir. Diğer bir alternatif tek başına klindamisindir veya rifampisinin ko–trimoksazol ya da bir fluorokinolon ile kombinasyonudur.

Eritromisin **aşağıdaki infeksiyonlarda da penisilin G'nin alternatifi** olarak kullanılabilir: antraks (şarbon), aktinomikozis, Listeria bakteremisi ve oral mikrofloraya bağlı diş kaynaklı (odontojenik) orofasiyal infeksiyonlar. Ancak oral infeksiyonlarda eritromisine rezistans oranı yüksektir, bu nedenle penisilinin alternatifi olarak metronidazol eritromisine tercih edilir. Grup A streptokok infeksiyonunun önlenmesi için fenoksimetilpenisilinin alternatifidir. **Erken ve geç sifilizli hasta** penisiline alerjik ise penisilin'in tercih edilen alternatifi seftriakson veya doksisiklindir; fakat gebelerde doksisiklin kontrindike olduğu için onun yerine eritromisin kullanılabilir. Sifiliz tedavisinde eritromisin kullanıldığı takdirde, Treponema eradikasyonunun gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği izlenmelidir. Lejyoner hastalığında (Legionella pneumophila pnömonisi), azitromisin ve fluorokinolonlardan sonra, yüksek dozda eritromisin ikinci sıra ilaçtır. Ancak, bu hastalıkta, eritromisinin günde ağızdan 2 g'lık oral dozu yetersiz kalır ve ilacın günde 2 – 4 g i.v. kullanılması gerekir. Borrelia recurrentis'e karşı ikinci sıra ilaçtır. Mycoplasma'ya bağlı atipik pnömonide de eritromisin tercih edilen bir ilaçtır.

Propionibacterium acne üzerindeki etkinliği nedeniyle, **inflamatuvar akne vulgaris**'in ve ona benzeyen bir cilt hastalığı olan rosasea'nın tedavisi için uzun süreli olarak eritromisin ağızdan kullanılabilir; ancak farkedilir bir düzelme 2 3 haftalık uygulamadan önce ortaya çıkmaz; bu indikasyonlarda alternatif ilaçlar doksisiklin ve akne için klindamisindir. Aknede eritromisin cilde lokal olarak da uygulanabilir.

Aşağıdaki infeksiyonların tedavisi ve/veya profilaksisi için eritromisin **en tercih edilen ilaçtır:** difteri (antitoksin injeksiyonu ile birlikte) ve difteri portörlüğünün tedavisi, difteri ve boğmaca profilaksisi, bebeklerin klamidia pnömonisi ve gebelikteki klamidial pelvik infeksiyon. Campylobacter enteritinde siprofloksasinin alternatifidir. Chlamydia trachomatis'in yaptığı göz ve ürojenital infeksiyonlarda (gonokok-dışı uretrit gibi) ve klamidia pnömonisinde azitromisin erişkinlerde eritromisinin yerini almıştır. Kronik prostatitin tedavisinde de kullanılır.

Kalm barsaktaki cerrahi girişimlerden önce, kolonun aerobik ve anaerobik mikroflorasım azaltmak ve postope-

ratif yara infeksiyonu önlemek için ameliyattan önceki gün ağızdan neomisin (3 kez 1 g) ile birlikte aynı miktar eritromisin verilebilir.

DİĞER MAKROLİDLER

Klaritromisin: Aside dayanıklı ve uzun etkili bir eritromisin türevidir. Antibakteriyel spektrumu, eritromisininki gibidir. Ancak, streptokok ve stafilokoklara karşı eritromisinden daha etkilidir. Doku konsantrasyonları onunkinden daha yüksektir. Özellikle streptokokların yaptığı üst solunum yolu infeksiyonlarında, (otitis media dahil), ayrıca ağır olmayan cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında, **Mycoplasma pneumoniae, Clamydia pneumoniae, Corynebacterium diphteriae, Campylobacter jejuni ve Borrelia burgdoferi** infeksiyonlarında kullanılır. Klaritromisin, ayrıca, peptik ülserli hastalarda midenin **Helicobacter pylori infeksiyonu**nda (bkz. 95. Konu). AİDS'li hastaların oportünistik **Mycobacterium avium kompleksi** (MAC veya diğer adıyla M. avium intracellulare) **infeksiyonlarında**, diğer atipik mikobakteri infeksiyonlarında ve ayrıca lepromatöz **lepra tedavisi**nde diğer antimikrobik ilaçlarla kombine edilerek kullanılır. O ilaçlarla sinerjistik etkileşme gösterir. Hastalar, klaritromisine, eritromisine göre daha iyi dayanç gösterirler. Bu ilaç, eritromisine göre daha az gastrointestinal yan tesir yapar.

Riskli (immün yetmezlikli olgularda gelişen ve/veya koroidoretinit yapmış olan) **Toxoplasma gondii** infeksiyonlarında pirimetaminle kombine kullanılır.

Elverişli farmakokinetik özellikleri nedeniyle in vivo etkinliği, deneysel infeksiyonlarda eritromisininkinden daha yüksek bulunmuştur. Serum düzeyi aynı doz eritromisininkine göre belirgin şekilde daha yüksektir. Postantibiyotik etkisi gram–pozitif kokuslarda eritromisininkinden daha uzundur.

Mide–barsak kanalından çabuk absorbe edilir; karaciğerden ilk geçişte yaklaşık yarısı, etkin bir metabolit olan **14-hidroksi klaritromisin**e dönüştürülür. Oral biyoyararlanımı % 55 kadardır. Absorpsiyonu besinler tarafından azaltılmaz. Esas olarak böbreklerden itrah edilmek suretiyle elimine edilir; eliminasyon yarılanma ömrü 5 saat kadardır; 14–hidroksi türevininki ise 7 saat kadardır. Kreatinin klerensi 30 ml/dak'ın altındaki hastalarda eliminasyon yarılanma ömrü 32 saate çıkar. Böbrek yetmezliği olan olgularda dozunun azaltılması gerekir. Adenoid dokularda, akciğerde ve fagositik hücrelerde (nötrofil lökositler, monositler ve makrofajlar gibi) serumdaki düzeyinin hayli üstündeki konsantrasyonlarda toplanır.

Eritromisin için belirtilen veya yukarıda değinilen indikasyonlarda klaritromisin günde iki kez ağızdan 250 mg ve ağır infeksiyonlarda 500 mg dozunda verilir. Tedavi süresi en az 7 gündür; ağır infeksiyonlarda 14 güne kadar uzatılır. Agır infeksiyonlarda i.v. infüzyonla da verilebilir. Eritromisin gibi CYP3A4 enzimini inhibe eder ve onunki gibi etkileşme gösterir. Yan tesir insidensi eritromisininkine göre daha düşüktür. Bu grup ilaçların sık görülen yan tesirleri olan gastrointestinal belirtileri, yukarıda belirtildiği gibi, eritromisine göre çok daha düşük oranda meydana getirir.

Azitromisin: Eritromisinin lakton halkasına metillenmiş azot sokulmak suretiyle türetilen yarı–sentetik eritromisindir; kimyaca **aza–makrolid (azalid)** bileşiğidir ve 15 üyeli lakton halkası içerir. Antibakteriyel spektrumu eritromisininkine benzer; gram–pozitif bakterilere karşı etkinliği eritromisininkinden biraz daha düşüktür. Ancak H. influenzae'ye, Moraxella, Legionella gibi gram–negatif bakterilere ve Mycoplasma türlerine karşı etkinliği daha güçlüdür. Azitromisin başta otitis media ve diğer üst ve alt solunum yolu infeksiyonları olmak üzere **eritromisin'in kullanıldığı infeksiyonlarda** etkilidir. Cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında da kullanılır. Chlamydia trachomatis infeksiyonlarında, lenfogranuloma venereum hariç en etkili antibiyotiktir. Komplikasyonsuz jenital klamidyal infeksiyon ve gonokok-dışı üretritte kullanılır. Chlamydia pnömonisinde en etkili üç ilaçtan biridir (diğerleri klaritromisin ve doksisiklin). Lejyoner pnömonisinde birinci sıra ilaçtır; eritromisin ve klaritromisine tercih edilir. Çoklu rezistans kazanmış S. typhi'ye bağlı tifoda hafif ve orta şiddetteki olgularda birinci sıra ilaçlar olan siprofloksasin, sefotaksim ve kloramfenikolun alternatifidir. H. influenzae eritromisine rezistan olduğu halde azitromisine duyarlıdır; ona bağlı sistemik infeksiyonlarda (menenjit hariç) penisilin ve sefalosporinlerin alternatifi olarak kullanılabilir. Toplumdan edinilmiş pnömoni, akut bakteriyel sinuzit, kronik obstruktif akciğer hastalığının H. influenzae, M. catarrhalis veya Strep. pneumoniae'ye bağlı alevlenmelerinde, dissemine **MAC infeksiyonlarında** ve **toksoplazmoziste** de kullanılır. Çocuklarda endokardit profilaksisi için kullanılabilir. Mikoplazma pnömonisinde eritromisine tercih edilmez.

Fazla ve hızlı absorbe edilmesine karşın karaciğerde ilk geçişte görece fazla yıkılması nedeniyle oral biyoyararlanımı % 40 kadardır; besinler tarafından önemli ölçüde azaltılır. Mide asidine daha dayanıklıdır. Plazmadaki konsantrasyonu düşük, fakat dokulardaki oldukça yüksektir ve dokulardan yavaş elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü (24–72 saat), eritromisininkine ve klaritromisininkine göre çok uzundur. Bu nedenle günde tek doz verilir. Dokulara hücre içi dahil, (fakat BOS ve beyin hariç) en fazla sokulan makroliddir.

Mutad dozu günde bir kez 500 mg'dır; üç gün verilir. Aç karna (yemeklerden en az bir saat önce) alınır. İlk gün 500 mg ve sonra dört gün, günde 250 mg şeklinde de verilebilir. Çocuk dozu günde 10 mg/kg'dır, 2-5 gün verilir. Trahom ve klamidyal gonorede 1 g'lık tek dozunun yeterli olduğu bildirilmiştir; trahomlu çocuklarda 20 mg/kg verilir. Tifoda günde 500 mg 7 gün verilir. Parenteral şekli Türkiye'de pazarlanmamıştır. Görece seyrek ve genellikle gastrointestinal sistemle ilgili yan tesirler yapar. Eritromisin ve klaritromisinin aksine CYP3A4 enzimini inhibe etmez ve bu enzimin yıktığı ilaçlarla etkileşme göstermez.

Roksitromisin: Eritromisin'in daha lipofilik olan ve 16 üyeli lakton halkası içeren ester oksim türevidir. Antibakteriyel spektrumu eritromisininki gibidir. İn vitro etkinliği, eritromisine kıyasla streptokoklara ve H. influenzae'ye karşı biraz daha düşük, Legionella, Mycoplasma ve Chlamydia'lara karşı eşit derecede ve anaerobik türlere karşı daha zayıftır. Ancak farmakokinetik özelliklerinin daha elverişli olmasından ötürü aynı doz eritromisine göre daha yüksek serum konsantrasyonu oluşturduğundan in vivo etkinliği eritromisine göre daima daha yüksektir. Eritromisin için belirtilen indikasyonlarda kullanılır.

Mide asidine dayanıklıdır. Oral biyoyararlanımı (yaklaşık %45), baz eritromisininkinin (yaklaşık %22) iki katı

kadardır. Plazmada % 90–95 oranında $alfa_1$–asid glikoproteine bağlanır. Konağın hücreleri içinde fazla toplanır. Büyük kısmı karaciğerde metabolize edilmek ve az bir kısmı renal itrah suretiyle yavaş olarak elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü eritromisine göre çok daha uzundur (yaklaşık 11 saat). Eliminasyon hızı doza bağımlı bir şekilde artar. Mutad dozu ağızdan 12 saat ara ile 150 mg'dır; bu dozda verildiğinde plazmada oluşan konsantrasyon. 6 saat ara ile 500 mg dozunda verilen baz eritromisininkinden daha yüksektir. Günde bir kez 300 mg dozunda da verilebilir, aynı derecede etkilidir. Günlük dozu 600 mg'a kadar artırılabilir. Yemekte veya hemen sonra alınması biyoyararlanımını 1/4–1/2 oranında azaltır. Yemekten en az 30 dakika önce alınması tavsiye edilir. Gastrointestinal ve hepatik yan tesirler, eritromisin ile olduğundan daha seyrek görülür.

Spiramisin: Eritromisin'e göre antibakteriyel etkinliği daha az olan bir makroliddir; gerçekte spiramisin I, II ve III'ün karışımından ibarettir. Gram –pozitif kokuslar üzerine etkilidir. Vücut sıvılarına ve dokulara dağılımı iyidir. Diğer makrolidlere göre daha yavaş itrah edilir. **Koksidiodozis** (Cryptosporidium infeksiyonu) ve **gebelerde gelişen toksoplazmozis**'in tedavisinde ve infeksiyonun fötusa geçmesinin önlenmesinde ağız yolundan günde 2 g dozunda, bölünmüş olarak kullanılır; infeksiyonun ağırlığına göre günlük doz 5 g'a kadar artırılabilir. Duyarlı bakterilere bağlı göz iltihaplarında % 1'lik merhem şeklinde lokal kullanılır. Göze oldukça iyi nüfuz eder.

Telitromisin: Eritromisinin **ketolid tipi** bir türevidir. Antibakteriyel spektrumu makrolidlerinkine benzer. Penisilin ve eritromisine rezistan Strep. pneumoniae'ye etkilidir. Beta-laktam antibiyotiklere ve diğer makrolidlere rezistans durumunda toplumdan edinilmiş pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi, sinüzit, beta-hemolitik streptokoklara bağlı farenjit ve tonsilit tedavisinde günde 1 kez 800 mg 5-10 gün kullanılır. Mikoplazma ve klamidiaya bağlı pnömoniye karşı da etkilidir. Eritromisin gibi EKG'de QT intervalini uzatma potansiyeli vardır.

Diritromisin: Antibakteriyel spektrumu eritromisininkine benzer; ancak troleandomisin hariç diğer eritromisinlerinkine göre dardır. Günde 1 kez ağızdan 500 mg alınır. Dokulara iyi sokulur; safra içinde ve yavaş itrah edilir.

YAN TESİRLERİ

Eritromisin ve türevleri toksik doz/terapötik doz oranları yüksek olan ilaçlardır. Nadiren ciddi yan tesire neden olurlar. Ağızdan verildiklerinde bulantı, kusma, pirozis ve diyare gibi gastrointestinal dayanıksızlık reaksiyonları ve iştahsızlığa neden olabilirler. Bunlar eritromisin günde 1 g'lık dozda alındığında hafiftir. Günlük doz 2 g veya daha yukarıya çıktığında belirginleşir. Absorpsiyonu besinlerden etkilenmeyen etil süksinat esterleri, bu reaksiyonları azaltmak için yemek sırasında alınabilir. Klaritromisin ve azitromisin eritromisine göre daha az gastrointestinal yan tesir yapar.

Eritromisin, bir barsak hormonu olan motilin'in gastrointestinal motilite üzerindeki etkisini taklit eder; bunun nedeni, eritromisin ve benzeri 14–üyeli makrolidlerin gastrointestinal düz kaslarda **motilin reseptörleri**ni aktive etmesidir (bkz. 98. Konu). Bu reseptörler özellikle mide antrumu ve proksimal duodenumda bulunur. Eritromisinlerin neden olduğu gastrointestinal yan tesirlerde bu olayın kısmen katkısı olabilir. Bu nedenle eritromisinler mide boşalmasını hızlandırırlar. Bu farmakodinamik özelliği nedeniyle diyabetik gastroparaziyi düzeltirler.

Makrolidler, ürtiker ve diğer tür cilt döküntüleri, ilaç ateşi ve eozinofili gibi hafif alerjik reaksiyonlar oluşturabilirler; ciddi alerjik reaksiyonlar nadiren görülür. Eritromisin'in en ciddi yan tesiri, bir aşırı duyarlık veya idiyosenkrazi reaksiyonu şeklinde nadiren oluşan **kolestatik hepatit**'tir. Daha çok estolat esteri verilenlerde oluştuğu gözlemlenmiştir; diğer şekilleri ile de nadir de olsa meydana gelebilir. Alerjik nitelikte bir hepatittir; ekseriya eozinofili ile birlikte olur. (bkz. 10. Baskı, s.253). Hasta eritromisine tekrar maruz kaldığında yeniden ortaya çıkar. Akut kolesistit, viral hepatit veya akut pankreatit'i taklid eder. Koledok kanalında tıkanma şüphesiyle yanlış yere ameliyat edilmiş olgular bildirilmiştir.

Oral eritromisin uygulanması sonucu, seyrek olarak, **superinfeksiyona bağlı enterokolit** olabilir. İntravenöz uygulanması tromboflebit yapabilir. Eritromisin'in yüksek dozda verildiğinde nadir görülen bir yan tesiri, sensorinöral reversibl işitme kaybıdır. Yüksek dozda, özellikle intravenöz yoldan verildiğinde kalbin repolarizasyonunu bozar ve EKG'de QT aralığını uzatabilir; buna bağlı olarak polimorfik ventriküler taşikardi yapabilir.

İlaç etkileşmeleri: Eritromisin bazı hastalarda, özellikle yüksek dozda teofilin ile birlikte alındığında teofilin'in kan düzeyini yükseltebilir; bu etkileşme, teofilini yıkan hepatik mikrozomal enzimlerin eritromisin tarafından inhibe edilmesine bağlıdır. Teofilin tedavisi altındaki hastalar (astmalılar gibi), 3 günden daha uzun süre eritromisin alırlarsa teofilinin günlük dozunu % 33 azaltmaları gerekir; böyle bir durumda teofilin kan düzeyinin yakından izlenmesi tavsiye edilir. Eritromisin ve klaritromisin CYP3A4 enzimini inhibe etmeleri nedeniyle glukokortikoidlerin eliminasyonunu da yavaşlatabilir ve etkinliklerini artırabilir; karbamazepin, siklosporin, takrolimus, pimozid, sisaprid, midazolam, felodipin, bromokriptin, terfenadin, astemizol ve azatioprin gibi adı geçen enzimin substratı olan ilaçların hepatik eliminasyonunu da yavaşlatır. Laboratuvar teslerinden bazılarını bozabilir. (bkz. 10. Baskı, s.254). QT aralığını uzatan kinidin ve diğer antiaritmik ilaçların ve bazı antipsikotik ilaçların bu etkilerini artırabilir, onlarla birlikte kullanılmamalıdır.

II. Linkozamidler

Bunlardan tıbbi kullanıma ilk giren **linkomisin,** Streptomyces lincolnensis'ten elde edilen doğal antibiyotiktir. Kimyaca, sübstitüe edilmiş prolin amino asidi ile kükürtlü amino–oktoz (8 karbonlu amino şeker) molekülünün oluşturduğu amiddir. **Klindamisin,** linkomisin molekülünde bir hidroksil grubu yerine bir klor atomunun sokulması ile elde edilen yarı–sentetik ve daha lipofilik bir antibiyotiktir. Yapılarındaki bu ufak değişiklik farmakokinetik ve farmakolojik özelliklerinde **belirgin farklılığa** neden olur. Klindamisin barsaktan daha kolay absorbe edilmesi, antibakteriyel etkinliğinin daha güçlü olması ve olasılıkla daha az toksik olması nedeniyle linkomisin'e göre **üstünlük gösterir;** günümüzde onun yerine almıştır. Ancak, klindamisin, eritromisin'e oranla daha toksik bir antibiyotiktir.

Linkozamidler bakterilerin 50S ribozomal alt–birimlerine bağlanmak suretiyle makrolidler için belirtilen şekilde

protein sentezini inhibe ederek **bakteriyostatik** etkinlik gösterirler. Bağlanma yeri eritromisin ve kloramfenikolun bağlanma yerine benzer; fakat tamamiyle aynı değildir. Bağlanma yerlerindeki benzerlik nedeniyle sayılan üç farklı antibiyotik birbirlerinin antibakteriyel etkilerini antagonize ederler, bu nedenle birlikte kullanılmaları tavsiye edilmez; ayrıca aralarında çapraz-resistans ilişkisi vardır. Linkozamidler bazı bakteri türleri üzerinde (Strep. pneumoniae ve Strep. pyogenes gibi) uygun konsantrasyonlarda in vitro bakterisid etkinlik gösterebilirler.

Linkozamidler, eritromisin gibi **dar spektrumlu antibiyotiklerdir. Esas olarak, gram-pozitif bakteri türlerinin çoğuna ve gram-negatif anaerob patojen bakterilerin bazı türlerine** karşı etkilidir. Klindamisin'in Strep. pneumoniae, Strep. pyogenes, Strep. viridans ve Staph. aureus'a karşı etkinliği eritromisin derecesindedir. Staph. aureus'un metisiline-rezistan suşlarına (MRSA) klindamisin etkilidir. Strep. faecalis (enterokoklar) rezistandır. Corynebacterium diphteriae ve Clostridium'lar linkozamidlere duyarlıdırlar. Klindamisin gram-negatif anaerob bakterilerden **Bacteroides türlerine** karşı (en çok rezistan tür olan Bacteroides fragilis dahil) güçlü etkinlik gösterir ve bunlara karşı halen en tercih edilen dört antibiyotikten biridir (diğerleri metronidazol, sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol). Ancak B. fragilis suşlarının bazı bölgelerde klindamisine rezistans oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. Klindamisin, Clostridium tetani ve perfringens gibi **gram-pozitif anaerob basillere** karşı, penisilin G ve vankomisinden sonra ikinci sıra ilaçtır. Klindamisine duyarlı diğer anaerob bakteriler arasında Propionibacterium acne, Fusobacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus ve Actinomyces'in alt-türlerinden bazıları bulunur. Mycoplasma pneumoniae klindamisin'e yeterli derecede duyarlı değildir. Gram-negatif aerobik mikroorganizmalar (Neisseria'lara, Enterobacteriaceae grubu bakteriler ve H. influenzae dahil) linkozamidlere rezistandır.

Stafilokoklar, Staph. aureus dahil, linkozamidlere karşı yavaş bir şekilde ve çok aşamalı olarak rezistans oluşturabilirler. Duyarlı streptokok türlerinde rezistan suş insidensi çok seyrektir. **Rezistans kazanma mekanizmaları** kısmen eritromisine rezistanstaki gibidir. Ancak, makrolidlerden farklı olarak linkozamidler bakterilerde metilaz indüksiyonu yapamazlar. Sadece, metilazı konstitütif olarak üreten ya da metilazı makrolidlerle indüklenmiş bakteriler linkozamidlere rezistans gösterir. İlacın bakteri hücresi dışına pompalanması linkozamidlere rezistansta rol oynamaz.

Farmakokinetik

Klindamisin hidroklorür'ün mide-barsak kanalından absorpsiyonu, tama yakın derecede ve hızlı bir şekilde olur; besinlerle birlikte alındığında biyoyararlanımı belirgin derecede azalmaz. 150 mg dozunda ağızdan alındığında doruk plazma düzeyine 45 – 60 dakikada erişilir ve 2-3 µg/ml dolayında olur. Süspansiyon şeklinde kullanılmaya özgü olan klindamisin palmitatın oluşturduğu doruk plazma düzeyi, biraz daha düşük bulunmuştur. **Linkomisin**'in absorpsiyon hızı ve derecesi daha düşüktür; besinler linkomisin'in absorpsiyonunu daha da düşürürler. Bu nedenle linkomisin'in aç karna alınması gerekir.

Klindamisin plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır. İltihap hücrelerine, dokulara ve vücut sıvılarına (balgam, akciğer, karaciğer, safra, safra kesesi, apendiks, yumşak dokular, kemikler, eklemler ve prostat dahil) iyi nüfuz eder; fakat menenjit halinde bile BOS içine yeterli derecede giremez. Göze az nüfuz eder. Polimorfonükleer lökositler, alveoler makrofajlar ve abselerde birikir.

Klindamisin vücutta aktif ve inaktif metabolitlere önemli ölçüde metabolize edilir; ancak % 10'u böbreklerden değişmeden atılır. Kısmen safra içinde barsağa atılır ve enterohepatik dolanıma girer. Eliminasyon yarılanma ömrü 3 saattir; böbrek yetmezliği halinde bu süre çok az değişir ve ağır yetmezlik durumu hariç böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanması pek gerekmez.

Linkomisin, dokulara ve vücut sıvılarına nüfuz yeteneği bakımından klindamisin'e benzer; onun gibi BOS'a ancak yetersiz derecede girebilir. Eliminasyon hızı ve kalıbı bakımından da klindamisin'e benzer. Sadece parenteral (i.m. injeksiyon veya i.v. infüzyon) kullanılır.

Kullanılış

Klinik uygulamada **klindamisin,** linkomisin'e daha önce belirtilen üstünlükleri nedeniyle **tercih edilir.** Klindamisin'in en önemli kullanılış yeri **Bacteroides fragilis**'in genellikle aerobik gram-negatif basillerle birlikte neden olduğu **karın-içi** ve **pelvis-içi (jinekolojik) infeksiyonlar**dır. Klindamisin'in aerobik gram-negatif basillere karşı etkinliği bulunmadığından sayılan indikasyonlarda bir aminoglikozid antibiyotik ile birlikte kullanılır. Bacteroides infeksiyonlarına karşı **klindamisin'in alternatifi** metronidazol ve benzer nitroimidazol türevleri ve yukarıda belirtilen 3 sefalosporindir. Anaerob bakterilere bağlı **akciğer absesi, mastit ve diğer yumuşak doku infeksiyonları ve dekubitus ülserlerine** karşı da kullanılır. Beyine nüfuzu iyi olmadığı için beyin abselerine karşı etkisizdir. Clostridium tetani ve perfringens ve Actinomyces israelii infeksiyonlarında penisilin G'nin alternatifi olarak kullanılabilir. **İnflamatuvar akne** tedavisinde klindamisin doksisiklin ve eritromisin'in alternatifidir. Oral mikroflorann neden olduğu diş kaynaklı (odontojenik) **orofasiyal infeksiyonların** tedavisinde ve dişle ilgili girişimler sırasında riskli hastaların endokardit profilaksisinde eritromisinler gibi, penisilin G veya V'nin alternatifi olarak kullanılır. Ancak dişle ilgili girişimler sırasında böyle bir uygulamanın gereği tartışmalıdır (bkz. BNF, 56, 2008).

Klindamisin, beta-laktamaz üreten stafilokoklar dahil **gram-pozitif kokusların yaptığı infeksiyonlar**da penisilinlerin veya eritromisin'in alternatifi olarak, gerektiğinde kullanılabilir. Kemik dokusuna iyi nüfuz ettiğinden bu bakterilerin yaptığı septik artrit, akut ve kronik osteomyelit, sinüzit ve mastoiditte linkozamidler yararlı olur. **Adıgeçen kokusların yaptığı infeksiyonlarda linkomisin de kullanılabilir; onların dışında linkomisin'in kullanılması gereksizdir.** Klindamisin, falsiparum sıtmasına karşı da etkilidir (bkz. 31. Konu).

Klindamisin'in ağız yolundan ortalama dozu 150 –300 mg'dır ve 6 saatte bir verilir. Oral çocuk dozu günde 8–12 mg/kg'dir. Ağır infeksiyonlarda i.m. injeksiyon veya i.v. infüzyonla verilir ve günlük doz 600 – 1200 mg'dır (duruma göre 2.7 g'a kadar çıkartılabilir); bu doz bölünerek 2, 3 veya 4 kezde eşit intervallerle uygulanır. Dental girişimler sırasında endokardit profilaksisi gerekiyorsa girişimden 1 saat önce ağızdan 600 mg verilebilir (ayrıca bkz. yukarıya). Çocuklarda, günlük parenteral doz 15 – 25 mg/kg'dır.

Linkomisin günde 1 veya 2 kez i.m. injeksiyonla veya i.v. infüzyonla 600 mg verilir. Ağır infeksiyonlarda aynı yollardan 600 mg – 1 g dozunda 8 – 12 saatte bir verilir. Yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda günlük doz 2.7 g'a,

hatta 4.8 g'a çıkartılabilir; bu dozlar dörde bölünerek i.v. infüzyonla uygulanır. Çocuklardaki günlük dozu ise 10–20 mg/kg'dır; 3–4 kezde verilir.

Yan tesirleri

Linkozamidlerin ağız yolundan alındıklarında en sık görülen yan tesirleri **diyare, bulantı ve kusmadır**; bazen barsak koliği yapabilirler. Diyare insidensi, linkomisin alanlarda çeşitli incelemelerde % 5–33 ve klindamisin alanlarda %2-21 (ortalama %8) olarak bulunmuştur; klindamisin daha seyrek ve daha hafif gastrointestinal yan tesir yapar.

Linkozamidlerin yaptığı en ciddi yan tesir, **antibiyotiğe bağlı psödomembranöz kolit** (ABPK)'dır. Ağızdan verilmesi nedeniyle klindamisin ile daha sık görülür. Bu yan tesir potansiyeli klinik kullanımını kısıtlar. Öldürücü olabilen bu durumu bütün antibiyotikler seyrek de olsa yapabilirler; **en sık yapanlar** başta linkozamidler ve onlardan sonra ampisilin, amoksisilin ve sefalosporinler (özellikle 2. ve 3. kuşak sefalosporinler)'dir. Linkozamidlerle ABPK insidensi, %1'den azdan % 10'a kadar değişen oranlarda bildirilmiştir. Yaşlılarda, özellikle kronik hastalığı olan bitkin hastalarda ve kadınlarda ABPK riski yüksektir. İnsidensin veriliş yolu, total ilaç miktarı ve tedavinin devam süresi ile ilişkisi yoktur. Başlıca belirtileri, sulu ve bazen mukuslu ve kanlı diyare, kolik biçiminde karın ağrısı, ateş ve lökositozdur. Sigmoidoskopik incelemede plak–benzeri lezyonlar (psödomembranlar) görülür. Antibiyotik tedavisi sırasında oluşabildiği gibi, tedavi bittikten sonraki 3–4 hafta esnasında da oluşabilir. Etyolojik etken genellikle barsakta aşırı derecede gelişen **enterotoksijenik Clostridium difficile**'nin salgıladığı toksinlerdir. Tedavi sırasında kolite bağlı diyare oluştuğunda hemen ilaç kesilmelidir; bundan sonra belirtiler hafiflemeye başlar. Eğer diyare durmadı ise ağız yolundan vankomisin veya metronidazol ve ornidazol gibi nitroimidazol türevi ilaçlar verilir. Ayrıca barsakta toksini bağlayıp nötralize eden kolestiramin veya kolestipol gibi anyon–değiştirici reçineler ağızdan verilir. Bu iki ilaç yerine aktif kömür kullanılabilir. Su ve tuz eksikliği düzeltilir. Barsak peristaltizmini azaltan opioid ilaçların ve antikolinerjik ilaçların verilmesi tavsiye edilmez; bunlar kolitin uzamasına neden olurlar.

Linkozamidler kaşıntı, döküntü ve ürtiker gibi hafif alerjik belirtiler yapabilirler. Ciddi alerjik reaksiyon nadirdir. Linkozamidler seyrek olarak kemik iliğinde reversibl inhibisyon yapabilirler; karaciğer fonksiyonunu bozabilirler. Ender olarak ciltte Stevens Johnson sendromu yapabilirler.

İntravenöz injeksiyonları seyrek olarak hipotansiyon ve tromboflebit ve intramüsküler injeksiyonları injeksiyon yerinde steril iltihap ve abse yapabilir. Gebelerde teratojenik etki gösterdikleri bildirilmemiştir.

Linkozamidler, **nöromüsküler bloke edici ilaçların** etkinliğini artırabilirler; kendilerinin nöromüsküler kavşak üzerindeki etkinlikleri önemsiz derecededir. Klindamisin fosfat, solüsyon içinde aşağıdaki ilaçlarla kimyasal geçimsizlik gösterir: ampisilin, aminofilin, barbitüratlar, fenitoin, kalsiyum glukonat ve magnezyum sülfat.

III. Streptograminler

Bu gruptan pristinamisin ve virjiniamisin bazı ülkelerde oral ve lokal olarak kullanılır. Gram–pozitif bakteriler arasında antibiyotik rezistansının yaygınlaşması üzerine, son yıllarda bunların rezistan suşlarına karşı hız kazanan yeni antimikrobik ilaç bulma çalışmaları sırasında **pristinamisin**den iki yeni yarı–sentetik ilaç türetilmiştir. Bunlar kuinupristin ve dalfopristin'dir.

Kuinupristin/dalfopristin bu iki ilacın mezilat tuzlarının sırasıyla 30:70 oranında bir karışımıdır. Ana bileşikten en önemli farkları suda çözünürlüklerinin yeterli olması nedeniyle intravenöz yoldan kullanılabilmeleridir. İki ilaç kombinasyon halinde birbirinin antibakteriyel etkinliğini sinerjizm sonucu artırır. **Antibakteriyel spekrumu** içinde **metisiline–rezistan stafilokoklar, vankomisine–rezistan Enterococcus faecium, penisilin ve eritromisine rezistan suşları dahil Streptococcus pneumoniae ve diğer streptokoklar bulunur.** Enterococcus faecalis'e etkisizdir.

Kuinipristin'in **etki mekanizması** makrolidlerinki gibidir. Duyarlı bakterilerin 50S ribozomal alt-birimine eritromisin ve diğer makrolidlerin bağlandığı noktada bağlanır. Onlarınkine benzer bir şekilde protein sentezini inhibe eder. Dalfopristin bu yerin yakınına bağlanarak 50S alt-biriminin konformasyonunu bozar ve ilk ilacın etkinliğini artırır. Kombinasyon **bakterisid** etkinlik gösterir. Bu ilaçlara **rezistans gelişmesi**nde MLS grubu diğer ilaçlara karşı rezistansta olduğu gibi rezistan mutantlarda metilaz etkinliğinin artması, ilaç inaktive eden dalfopristin asetiltransferaz ve kuinupristini hidroliz eden laktonaz enzimlerinin oluşması ve ilaçları bakteri hücresinden dışarı atan bir membranal aktif transport (efluks) proteini meydana gelmesi rol oynar.

Karaciğerde esas olarak CYP3A4 enzimi ile metabolize edilerek elimine edilir; bu enzimi inhibe ettiği için substratı olan diğer ilaçların plazma düzeyini yükseltebilir.

Yukarıda sayılan **çoklu–rezistan gram–pozitif** (Staph. aureus ve Strep pyogenes gibi) **bakteriler**in yaptığı, penisilin, metisilin ve glikopeptidlere (vankomisin ve teikoplanine) yanıt vermeyen ağır infeksiyonlarda, özellikle bunlara bağlı bakteremi, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları ile nozokomiyal pnömonilerde ve vankomisine–rezistan Enteroccus faecium bakteremisinde 8 veya 12 saatte bir 7.5 mg/kg dozunda 1 saat süren i.v. infüzyonla en az 7–10 gün kullanılır. En sık görülen yan tesiri uygulandığı vende tahrişe bağlı olarak lokal ağrı yapmasıdır. Myalji ve artralji, periferik ödem, bulantı, kusma, diyare veya kabızlık ciltte döküntü, asteni ve kaşıntı yapar. Seyrek olarak trombositopeni, lökopeni, anafilaksi, antibiyotiğe-bağlı kolit yapabilir.

IV. Linezolid

Daha önce kullanıma giren antimikrobik ilaçlara rezistans kazanması nedeniyle sık olarak hastane infeksiyonu yapan gram-pozitif bakterilere karşı yeni ilaç bulunma amacıyla yapılan çalışmalarda geliştirilmiş sentetik bir ilaçtır. **Oksazolidinon türevi**dir. Daha önce çıkmış olan antibakteriyel ilaç gruplarına kimyasal yapısı ve etki mekanizması bakımından benzemez.

Beta-laktamaz üreten gram-pozitif kokuslara etkili ilaçların tipik bir örneği olan **metisiline-rezistan** olan ve metisiline duyarlı veya duyarsız, fakat **glikopeptid antibiyotiklere (vankomisin ve teikoplanin'e)-rezistan** olan Staph. aureus ve koagülaz-negatif stafilokokların yaptığı pnömonilerin, komplikasyonlu cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde etkilidir. Hastanelerde metisiline-rezistan Staph. aureus (MRSA) suşlarının oranı bazı ülkelerde %50'ye kadar ulaşmıştır. Ayrıca glikopeptidlere (vankomisine)-rezistan Enteroccus faecium dahil enterokokuslara (VRE'lere), ve penisiline-rezistan ve çoklu-ilaca rezistan (multidrug resistant) Strep. pneumoniae'e

(MDRSP'ye) karşı da etkilidir. Rezistan gram-pozitif kokuslara karşı streptogramin kombinasyonu (kuinupristin-dalfopristin) ve glikopeptid antibiyotiklerin alternatifidir. Gram-negatif bakterilere, Bacteroides fragilis ve Clostridum'lar gibi anaerobik bakterilere karşı etkinliği düşüktür.

Duyarlı bakterilerin 50S ribozomal alt-birimine, onun 30S alt-birimi ile bağlanma bölgesinin yakınına bağlanır; böylece protein sentezini başlatmak üzere bu iki alt-birimin 70S ribozomal kompleksini oluşturmak üzere birbiriyle bağlanmasını inhibe eder. Diğer antibakteriyel ilaçlar arasında böyle bir mekanizma ile etki yapan yoktur. Linezolid **bakteriyostatik** bir ilaçtır. Uzun süre linezolide maruz kalan gram-pozitif kokuslarda rezistans gelişmesi oranı oldukça küçüktür.

Mide-barsak kanalından çabuk ve tam absorbe edilir. Dokular içine fazla dağılmaz. Kısmen böbreklerden değişmeden atılarak elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 4.5-5.5 saattir. Postantibiyotik etki gösterir; bunun süresi, stafilokok ve streptokoklara karşı 3-4 saat kadardır.

Hafif veya komplikasyonsuz üriner kanal infeksiyonlarında 12 saatte bir, ağızdan 600 mg ya da i.v. 400 mg ve ağır infeksiyonlarda i.v. 600 mg uygulanabilir. En sık görülen yan tesiri (%3-4) diyare ve bulantı gibi gastrointestinal bozukluklardır. Uzun süre uygulandığında geçici trombositopeni anemi, lökopeni ve pansitopeni ve ağır optik nöropati yapabilir. Uzun süren tedavide hasta kan sayımı ve görme bakımından izlenmelidir. Zayıf monoamin oksidaz etkinliği gösterir. Bu nedenle sempatomimetik veya serotonerjik etkili ilaçlarla etkileşme potansiyeli vardır. Bu ilaçla birlikte, tiramin-içeren besinlerin (bak 11. Konu) fazla miktarda alınmaması uygun olur.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

A. MAKROLİD MÜSTAHZARLARI*

1. ORAL ERİTROMİSİN MÜSTAHZARLARI:

a) Eritromisin baz veya stearat içerenler:

- Erythrocin Film Tablet (Abfar): 500 mg eritromisin stearat, 16 tablet/kutu.
- Erythrocin Oral Süspansiyon İçin Granül (Abfar): 200 mg eritromisin etil süksinat /5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Erythrocin Pediatrik Oral Süspansiyon (Abfar): 100 mg eritromisin stearat /5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Eritro Film Tablet (Koçak): 500 mg eritromisin stearat, 16 tablet/kutu.

2. LOKAL UYGULANAN ERİTROMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Aknilox Jel (Assos): % 2 ve % 4 eritromisin, 30 g tüp/kutu
- Eryacne Jel (Taymed): % 4 eritromisin, 30 g tüp/kutu
- Benzamycin Topikal Jel (Farmatek): % 3 eritromisin ve % 5 benzoil peroksit, 40 g jel+ 1.6 g flakon/kutu
- Isotrexin Jel (Glaxo Smith Klein): % 2 eritromisin ve % 0.05 isotretinoin, 30 g tüp/kutu

3. ROKSİTROMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Rulid Film Tablet (Sanofi Aventis): 150 mg roksitromisin, 10 tablet/kutu; 300 mg roksitromisin, 7 tablet/kutu
- Roksimin Film Tablet (Umut İlaç): 150 mg roksitromisin, 10 tablet/kutu.

4. KLARİTROMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Klacid Film Tablet (Abbott): 500 mg klaritromisin, 14 tablet /kutu
- Klacid MR Kontrollü SalımTablet (Abbott): 500 mg klaritromisin, 7,14 ve 20 tablet /kutu
- Klacid Oral Süspansiyon İçin Granül (Abbott): 250 mg klaritromisin /5 ml, 50 ml ve 100 şişe/kutu
- Klacid Enjektabl Flakon İ.V. (Abbott): 500 mg klaritromisin, 1x15 ml flakon/kutu
- Klarolid Film Tablet (Sandoz): 500 mg klaritromisin, 14 tablet /kutu
- Klarolid Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz (Sandoz): 250 mg klaritromisin /5 ml, 50 ml şişe/kutu
- Macrol Film Tablet (Sanovel): 250 mg ve 500 mg klaritromisin, 14 tablet /kutu
- Macrol MR Kontrollü SalımTablet (Sanovel): 500 mg klaritromisin,7, 14 ve 20 tablet /kutu
- Macrol Oral Süspansiyon İçin Granül (Sanovel): 125 mg klaritromisin /5 ml, 70 ml ve 100 ml şişe/kutu; 250 mg klaritromisin /5 ml, 50 ml ve100 ml şişe/kutu
- Uniklar Film Tablet (Mustafa Nevzat): 250 mg ve 500 mg klaritromisin, 14 tablet /kutu
- Uniklar Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz (Mustafa Nevzat): 125 mg klaritromisin /5 ml, 70 ml şişe/kutu ; 250 mg klaritromisin /5 ml, 50 ml şişe/kutu
- Uniklar Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.V. (Mustafa Nevzat): 500 mg klaritromisin, 1x30 ml flakon/kutu

5. AZİTROMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Azitro Film Tablet, (Deva): 250 mg azitromisin, 6 tablet /kutu; 500 mg azitromisin, 3 tablet /kutu
- Azitro Oral Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz (Deva): 200 mg azitromisin /5 ml, 30 ml şişe/kutu
- Azitro Pediatrik Oral Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz (Deva): 200 mg azitromisin /5 ml, 15 ml şişe/kutu
- Azomax Film Tablet (Koçak): 500 mg azitromisin, 3 tablet /kutu
- Azomax Oral Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz (Koçak): 200 mg azitromisin /5 ml, 15 ml ve 30 ml şişe/kutu
- Tremac Film Tablet (Sanovel): 500 mg azitromisin, 3 tablet /kutu
- Tremac Oral Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz (Sanovel): 200 mg azitromisin /5 ml, 30 ml şişe/kutu
- Tremac Pediatrik Oral Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz (Sanovel): 200 mg azitromisin /5 ml, 15 ml şişe/kutu
- Zitromax Film Tablet (Pfizer): 500 mg azitromisin, 3 tablet /kutu
- Zitromax Oral süspansiyon (Pfizer): 200 mg azitromisin /5 ml, 15 ml ve 30 ml şişe/kutu

6. SPİRAMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Rovamycine Film Tablet (Eczacıbaşı): 3.000.000 İÜ'ye eşdeğer 689,6 mg spiramisin, 10 ve 14 tablet/kutu.
- Rovagyl Film Tablet (Dentoral Medifarma): 3.000.000 İÜ'ye eşdeğer 690 mg spiramisin 10 tablet/kutu.

7. TELİTROMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Ketek Film Tablet (Sanofi Aventis): 400 mg telitromisin, 10 tablet/kutu

8. DİRİTROMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Dynabac Enterik Kaplı Tablet (Abdi İbrahim): 250 mg diritromisin, 10 tablet/kutu

B. LİNKOZAMİD MÜSTAHZARLARI

1. KLİNDAMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Cleocin Kapsül (Pfizer): 150 mg klindamisin, 16 kapsül/kutu
- Cleocin Fosfat Ampul İ.M/İ.V (Pfizer): 300 mg klindamisin/ 2 ml, 1x2 ml ampul/kutu; 600 mg klindamisin/ 4 ml, 1x4 ml ampul/kutu
- Cleocin Vajinal Krem (Pfizer): % 2 klindamisin, 40 g tüp/kutu
- Cleocin-T KlindamisinFosfat Topikal Çözelti (Pfizer): % 1 klindamisin, 30 ml şişe/kutu
- Clamine-T Losyon (Abdi İbrahim): % 1 klindamisin, 30 ml şişe/kutu
- Klindan Kapsül (Bilim): 150 mg klindamisin, 16 kapsül/kutu
- Klindan Ampul (Bilim): 300 mg klindamisin/ 2 ml, 1x2 ml ampul/kutu; 600 mg klindamisin/ 4 ml, 1x4 ml ampul/kutu
- Klinoksin Enfüzyon Ampul İ.M/İ.V (Deva): 600 mg klindamisin/ 4 ml, 1x4 ml ampul/kutu

2. LİNKOMİSİN MÜSTAHZARLARI:

- Lincocin Ampul İ.M./İ.V.(Pfizer): 600 mg linkomisin / 2 ml, 1 ve 50 ampul/kutu
- Lincocin Steril Çözelti İçeren Flakon (Pfizer): 600 mg linkomisin /2 ml, 1 flakon/kutu
- Linkomisin İE Ampul İ.M./İ.V. (İ.E. Ulagay): 600 mg linkomisin, 1 ampul/kutu
- Linosin Ampul İ.M./İ.V. (Deva): 600 mg linkomisin /2 ml, 1 ampul/kutu

* Eritromisin müstahzarlarının farmasötik şekillerindeki ilaç miktarı baz eritromisin eşdeğeri olarak belirtilmiştir.

20. Konu
TETRASİKLİNLER

Giriş • Etki Mekanizması • Antimikrobik Spektrum • Rezistans • Farmakokinetik • Kullanılış • Tetrasiklin Türleri • Tetrasiklin • Doksisiklin • Oksitetrasiklin • Minosiklin • Yan Tesirleri • İlaç Etkileşmeleri • Müstahzar Örnekleri •

Tetrasiklinler yapıca birbirine çok yakından benzeyen ve tetrasiklik bir bileşik olan naftasenkarboksamid'den türeyen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. İlk tetrasiklin antibiyotik 1948 yılında Streptomyces aureofaciens'ten elde edilen klortetrasiklin (Aureomycin)'dir. Daha sonra oksitetrasiklin, tetrasiklin ve demetilklortetrasiklin adlı diğer doğal tetrasiklinler tedaviye girmişlerdir. Bunları yarı–sentetik tetrasiklinler olan metasiklin, doksisiklin ve minosiklin izlemiştir. Günümüzde en fazla kullanılan üye ileride değinilen çeşitli üstünlükleri nedeniyle **doksisiklin**dir. İlk çıkan tetrasiklin olan klortetrasiklin artık kullanılmamaktadır. Bir tetrasiklin türüne rezistan olan mikroorganizma genellikle diğerlerine de rezistandır. Aralarında **farmakokinetik yönünden** önemli farklar vardır. Bu nedenle kısa (tetrasiklin ve oksitetrasiklin), orta (demetilklortetrasiklin ve metasiklin) ve uzun (doksisiklin ve minosiklin) etki süreliler olmak üzere **üç gruba** ayrılırlar.

Etki mekanizması: Tetrasiklinler bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etmek suretiyle bakteriyostatik etki oluştururlar. Bakteri hücresi içine girdikten sonra ribozomların 30S alt–birimine bağlanırlar ve bunun sonucu 50S alt–biriminin akseptör noktasına (A noktasına) aminoasil transfer RNA'nın bağlanmasını bloke ederler ve peptid zincirine amino asid eklenmesini olanaksız duruma getirirler.

Protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki yapan antibiyotikler içinde en az selektiflik gösterenlerdir. Şöyle ki yüksek dozda memeli hücrelerindeki ribozomlarda da protein sentezini inhibe edebilirler; bunun sonucu, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda veya yüksek dozda verildiklerinde azot dengesini negatifleştirirler. Bu durum hastada amino asidlerin protein sentezinde kullanılmalarının azalması sonucu yıkımlarının artmasına bağlıdır. (katabolik etki).

Bakteri hücresi içine, hücre dış duvarındaki porin kanallarından geçmek ve sitoplazma membranındaki bir aktif transport mekanizması tarafından hücre içine pompalanmak suretiyle girerler. Bu aktif transport mekanizmasının memeli hücresinde bulunmaması tetrasiklinlerin normal dozda vücutta bakteri hücresini seçici olarak etkilemelerinin ana nedeni olarak kabul edilir.

Memeli hücresi içine fazla girememelerine karşın, hücre içinde yerleşen riketsiyalar ve klamidyalar gibi mikroorganizmalara karşı güçlü antimikrobik etkinlik gösterebilmelerinin nedeni açıklanamamıştır. Tetrasiklinlerin E.coli'nin epitel hücrelerine yapışmasını inhibe edebildikleri in vitro incelemelerde gösterilmiştir; antibakteriyel etkinlik göstermeyen çok düşük konsantrasyonda bile oluşan bu etkinin, idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde ikincil bir katkısının bulunması olasıdır.

Antimikrobik spektrum: Tetrasiklinler oldukça fazla sayıda ve farklı gruplardan bakterilere ve ayrıca riketsiyalara, klamidyalara, spiroketlere, Mycoplasma'lara, Leptospira'lara, Actinomyces'lere ve bazı protozoonlara karşı etkilidirler. Bu nedenle **en geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Doksisiklin ve minosiklin**'in diğer tetrasiklinlere rezistan olan mikroorganizmaların çok az sayıdaki türlerine ya da şuşlarına da etkili olması, dolayısıyla biraz daha geniş spektrumlu olması dışında, kural olarak çeşitli üyelerin antibakteriyel spektrumları fark göstermez; örneğin minosiklin diğer tetrasiklinlerden farklı olarak Neisseria meningitidis ve Nocardia'ya etkilidir. Bu iki tetrasiklin daha fazla lipofilik oluşları nedeniyle diğer üyelere göre daha güçlü etkinlik gösterirler. Ancak minosiklin iç kulağın denge organını bozması nedeniyle pek kullanılmaz.

Gram–pozitif kokus türlerinin çoğuna karşı ilk çıktıkları zaman etkili oldukları halde artık öyle değildirler. **Gram–pozitif aerobik ve anaerobik basillere** (B. anthracis, Clostridium'lar ve Listeria monocytogenes gibi) karşı penisilin G kadar güçlü olmamakla beraber etkilidirler; bunlara karşı eritromisin ile birlikte, penisilin G'nin alternatifidirler. Neisseria gonorrhoeae (gonokoklar)'a karşı da etkilidirler; fakat penisilinaz salgılayan gonokok suşlarının çoğu rezistans gösterirler.

Tetrasiklinler aşağıdaki **gram–negatif basillere** karşı etkilidirler ve bunların ilk altısına karşı en tercih edilen antibiyotiklerdir: Brucella, Vibrio cholerae, Pseudomonas mallei, Ps. pseudomallei, Hemophilus ducreyi, Calymmatobacterium granulomatis, Yersinia pestis, Y. enterocolitica, Bordetella pertussis, Francisella tularensis ve Pasteurella multicoda. Öte yandan Enterobacteriaceae türlerinden çoğu (Klebsiella, indol–pozitif Proteus'lar, Enterobacter, Shigella ve Salmonella'lar dahil) tetrasiklinlere ilk zamanlar duyarlı oldukları halde artık rezistandırlar. Pseudomonas aeruginosa suşlarının genellikle tümü rezistandır; Gram–negatif anaerob bakterilerden **Bacteroides**'ler (B. fragilis dahil) ve Fusobacterium fusiforme doksisikline duyarlıdırlar, Gram–pozitif anaeroblardan Propionibacterium acne doksisikline çok duyarlıdır.

Bakteriler dışında kalan mikroorganizmalardan doksisikline çok duyarlı olanlar, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, klamidyalar (C. trachomatis, C. psittaci ve C. pneumoniae gibi), riketsiyalar (R. prowazeki, Coxiella burnetti ve diğerleri gibi), spiroketler (Treponem pallidum ve Borrelia recurrentis ve burgdorferi gibi) ve Actinomyces israelii'dir. Bunların A. israelii ve T. pallidum hariç hepsine karşı doksisiklin en tercih edilen antibiyotiktir; adıgeçen iki mikroorganizmaya karşı ise daha etkin başka bir antibiyotiğin alternatifidir. Doksisiklin ve minoksiklin, atipik mikobakterilere karşı da etkilidirler. Tetrasiklinlere duyarlı olan **protozoon**'lar da vardır; bunlar Entamoeba histolytica ve sıtma etkeni olan Plasmodium'lardır. Funguslar duyarlı değildirler.

Rezistans: Tetrasiklinlere karşı rezistans oluşumu, penisilinlere karşı olduğu gibi, genellikle yavaş ve çok aşamalı şekilde olur. Tetrasiklinler ilk çıktıkları zaman duyar-

lı olan bazı türlerde, yukarıda değinildiği gibi onlara karşı önemli ölçüde rezistans geliştiği halde, diğerlerinde (V. cholerae ve Brucella'lar gibi) rezistans gelişmesi belirgin derecede olmamıştır. Bir tetrasiklin'e rezistan olan mikroorganizma, diğer tetrasiklinlere de genellikle rezistandır; bu kuralın istisnaları diğer tetrasiklin türlerine rezistan olan Staph. aureus suşlarının minosiklin'e ve B. fragilis suşlarının doksisiklin'e duyarlı olmalarıdır. Tetrasiklinlerle kloramfenikol arasında düzenli bir çapraz–rezistans ilişkisi yoktur; ancak tetrasiklinlere rezistans kazanmış olan gram–negatif basillerin kloramfenikola karşı duyarlıklarının azaldığı saptanmıştır.

Tetrasiklinlere karşı rezistans oluşmasında plazmidlerin aracılık yaptığı ve bunların taşıdığı rezistans geninin indüklenebilir nitelikte olduğu, E. coli suşlarında gözlemlenmiştir. Kromozomal mutasyon olayı da rezistans oluşmasında rol oynar. Tetrasiklinlere başlıca **dört fenotipik mekanizma** ile rezistans oluşur;

(i) Bakteri sitoplazma membranında yerleşmiş bulunan ve hücre içine tetrasiklin moleküllerinin **aktif transportunu yapan taşıyıcı proteinin bozulması.** Bu durumda, minoksiklin ve doksisiklin gibi fazla lipofilik ve basit difüzyonla da bakteri içine girebilen tetrasiklinlere karşı rezistans oluşmayabilir. Bu mekanizma tetrasiklinlere karşı rezistans oluşmasında en önemli olanıdır. (ii) Tetrasiklinleri **inaktive eden enzim salgılanması:** İlaçla temasa geldiğinde bakteri başlangıçta duyarlı olduğu halde, temasın devam etmesi ve indükleme sonucu enzim salgılanmasının artması nedeniyle çok kısa zamanda rezistan duruma gelir. (iii) Hücre membranında **tetrasiklinleri dışarı pompalayan, enerjiye–bağımlı aktif transport sistemi oluşması:** Bu olay sonucu, tetrasiklinlerin bakteri hücresine girmesi engellenir ve bakteri içine girmiş olan tetrasiklinlerin bakteriden dışarı pompalanması (efluks'u) artar. (iv) **Ribozom koruyan proteinler**in oluşması nedeniyle ribozoma sokulmalarının engellenmesi.

Farmakokinetik: Tetrasiklinler farmakokinetik özellikleri yönünden kendi aralarında önemli farklar gösterirler. Doksisiklin ve minosiklin en fazla lipofilik olan tetrasiklinlerdir, ve mide–barsak kanalından ilki %95, ikincisi %100 oranında absorbe edilir; absorpsiyonları besinle birlikte alındıklarında azalmaz. Tetrasiklinin absorpsiyon oranı ortalama % 77, oksitetrasiklininki % 60 dolayında ve diğerlerininki daha düşüktür; bunların absorpsiyonu besin tarafından azaltılır ve değişkenlik gösterir. Tetrasiklinler esas olarak jejunumun yukarı kısmında absorbe edilirler. Parenteral uygulandıklarında da kısmen karaciğerden safraya itrah edilmeleri nedeniyle, bir miktar feçese geçerler. Kısmi absorpsiyon veya karaciğerden safraya itrah nedeniyle bu geniş spektrumlu ilaçların feçeste kalmaları, kolon mikroflorasını bozup **süperinfeksiyon olasılığını** artırır; fakat doksisiklin ve minoksiklin, ince barsakta tama yakın derecede absorbe edildiklerinden ve pek aktif olmayan stabil şelat veya konjügat türevi şeklinde safra içinde atılıp feçeste o şekilde kaldıklarından mikroflorayı diğer tetrasiklinler kadar bozmazlar.

İki ve üç değerli (polivalent) **metal bileşikleri** (kalsiyum, demir, çinko, aluminyum ve magnezyum gibi), gastrointestinal kanalda tetrasiklinlerle şelat yaparak onları inaktive ederler; bu şelat türevleri suda çözünmediklerinden absorbe edilemezler. Ağızdan antasid ilaç olarak alınan kalsiyum, magnezyum ve aluminyum bileşikleri (fakat sodyum bikarbonat değil) veya antianemik ilaç olarak alınan demir bileşikleri, alınan miktarlarının fazlalığı nedeniyle, aynı zamanda tetrasiklinler alınmışsa onların absorpsiyonunu önemli ölçüde azaltırlar. Bu nedenle tetrasiklinler sayılan ilaçlarla veya süt, yoğurt ve diğer mandra ürünleri gibi kalsiyumdan zengin besinlerle birlikte alınmamalıdırlar. Metal bileşikleri parenteral verilen tetrasiklinlerin biyoyararlanımını da bir miktar azaltırlar; şaşırtıcı gibi gözüken bu olayın nedeni karaciğerden safra içinde itrah edilip barsakta enterohepatik dolanıma girmesi beklenen ilacın geri alınmasının şelasyon sonucu engellenmesidir. Doksisiklin görece fazla bir oranda safra ile itrah edildiği için, söz konusu olay sonucu parenteral doksisiklin'in biyoyararlammının metal birleşikleri tarafından azaltılması, oksitetrasiklin ve tetrasiklin gibi büyük kısmı böbreklerden atılan ilaçların parenteral verilmesi halinde olduğundan daha fazla olur.

Tetrasiklinler **plazma proteinlerine** değişik oranlarda bağlanırlar. En az bağlanan oksitetrasiklin (% 35) ve en fazla bağlananlar doksisiklin ve demetilklortetrasiklindir (% 90–93). **Sanal dağılım hacimleri** total vücut sıvı hacminin 1.5 – 3 katı kadardır; bu fazlalığın nedeni, olasılıkla karaciğerde sekestrasyona (orada bağlanarak tutulmaya) uğramalarıdır. Safrada plazmadakinden 5 – 20 kez yüksek bir konsantrasyonda bulunurlar. Minosiklin ve doksisiklin gibi fazla lipofilik tetrasiklinler dokulara (özellikle karaciğer ve yağ dokusuna) ve dış salgılara **önemli oranda nüfuz ederler.** Minosiklin'in vestibüler toksisitesi, yüksek liposolübilitesi nedeniyle iç kulakta lipidden zengin denge reseptör hücrelerinde birikmesine bağlıdır. Salya ve göz yaşına yüksek oranda geçebilen bu ilaç, yan tesir oranı yüksek olmasaydı menengokokal menenjit profilaksisi için en tercih edilen bir ilaç olabilecekti. Diğer tetrasiklinlerin dokuya geçiş oranları düşüktür; BOS'a plazmadakinin % 10 veya daha aşağısına eşit konsantrasyon oluşturacak şekilde az geçerler. Bütün tetrasiklinler tek dozdan sonra bile, normal **kemik dokusuna ve maliny tümör dokusuna** ültraviyole ışığı altında belirgin fluoresans oluşturacak kadar geçerler.

Oksitetrasiklin ve tetrasiklin gibi fazla lipofilik olmayan tetrasiklinler esas olarak **böbreklerden glomerüler filtrasyonla** itrah edilirler; bunların eliminasyon yarılanma ömürleri kısadır (8 – 9 saat). Doksisiklin ve özellikle minosiklin, **karaciğerde metabolize edilir** ve kısmen **safra içinde itrah** edilir; bunlar **enterohepatik dolanıma** girerler ve bu olay onların atılmasını yavaşlatır. Minosiklin ve doksisiklin yukarıda başka bir bağlamda belirtildiği gibi, safrada şelat ve konjügat metaboliti halinde çıkar. Minosiklin'in çok az bir kısmı böbreklerden değişmemiş ilaç şeklinde çıkar; buna karşın böbrek yetmezliği olgularında dozunun ayarlanması gerekir. Doksisiklin ve minosiklin uzun etki süreli tetrasiklinlerdir; bunların **eliminasyon yarılanma ömürleri** 15 – 19 saat kadardır. Ancak barbitüratlar ve fenitoin gibi enzim indükleyici ilaçları uzun süre kullananlarda doksisiklin'in yarılanma ömrünün yarı yarıya azalabildiği saptanmıştır.

KULLANILIŞ

Tetrasiklinler ağızdan veya parenteral olarak uygulanırlar. Lokal uygulama için çıkarılmış cilt merhemi, göz

merhemi, göz damlası, ve ovül şeklinde müstahzarları da vardır. Tetrasiklinler gibi sistemik olarak sık kullanılan ilaçların lokal uygulanmasının sakıncaları vardır; böyle bir uygulanış hastalarda alerji ve bakterilerde rezistans oluşmasını gereksiz yere artırır. Trahom dahil az sayıda bazı infeksiyonlarda lokal uygulanmaları yararlı olabilir.

Yaşamı tehdit eden ağır infeksiyonlarda intravenöz infüzyonla uygulanırlar. Ancak bu durumlarda alternatif ilaçlar varsa, bakteriyostatik olan tetrasiklinler değil, bakterisid olan diğer alternatifler genellikle tercih edilirler.

Tetrasiklinlerin kullanıldığı yerlere ilişkin bilgiler aşağıda üç bölüm halinde sunulmuştur. Bu indikasyonlarda, etki gücünün daha yüksek olması ve diğer üstünlükleri nedeniyle **doksisiklin diğer tetrasiklinlere genellikle tercih edilir.** Bu ilaç oral ve parenteral eşit dozlarının eşit plazma düzeyi oluşturması nedeniyle sadece oral kullanılır.

I. Aşağıdaki indikasyonlarda tetrasiklinler, bazılarında tek başına olmak üzere, en tercih edilen antibiyotiklerdir:

(i) **Kolera, granuloma inguinale (Calymmatobacterium granulomatis infeksiyonu)** ve **bir Borrelia burgdorferi infeksiyonu olan boreliozis (diğer adıyla rekurrent ateş).** Kolerada mutlaka rehidratasyonla birlikte kullanılırlar; klinik düzelme sağlama bakımından tek başına yapılan rehidratasyondan daha etkilidirler; profilaksi için de kullanılabilirler.

(ii) **Riketsiya infeksiyonlarında** (epidemik tifus, Q ateşi ve diğerleri gibi), tetrasiklinler en fazla tercih edilen ilaçlardır; ancak bazı klinikler diğer bir güçlü antiriketsiyal ilaç olan kloramfenikolu tercih ederler.

(iii) **Klamidya grubu** mikroorganizmaların yaptığı **psitakozis, trahom, klamidyal pnömoni, inklüzyon konjonktiviti** (blenore) ve **pelvis–içi organların spesifik iltihapları** (klamidyal salpenjit veya diğer adıyla pelvik inflamatuvar hastalık, non–gonokoksik [diğer bir deyimle gonokok-dışı] uretrit, lenfogranuloma venereum, epididimit gibi) **hastalıklarda en etkili ilaçlardır;** en az üç hafta verilmeleri gerekir. Trahomda 14–20 gün, günde 2 kez 100 mg oral doksisiklin tedavisi yapılır ve ayrıca göze lokal tetrasiklin uygulanabilir. Pelvis–içi organların iltihaplarında klamidyaları da içeren karma bir mikroflora iltihap etkenidir; bu nedenle doksisiklin, iltihap yerine ve duruma göre diğer ilaçlarla (sefoksitin veya sefotetan gibi) kombine kullanılır.

II. Aşağıdaki infeksiyonların tedavisinde **diğer bir antibiyotik ile birlikte kullanılmak koşuluyla en tercih edilen antibiyotiklerdir:** **Veba** (streptomisin ile), **bruselloz** (rifampin veya gentamisin ya da streptomisin ile). Tetrasiklinler, nadir görülen bir hastalık olan intestinal lipodistrofide (Whipple hastalığında) da yararlı olurlar.

III. Aşağıdaki infeksiyonlarda ise **en etkili diğer bir ilacın alternatifi** (ikinci ilaç) olarak doksisiklin kullanılır veya birçok ilaç gibi bu indikasyonlarda o da etkilidir:

(i) **Mycoplasma pneumoniae**'ye bağlı atipik pnömoni, pelvisteki organların M. hominis ve diğer jenital mikoplazmalara bağlı infeksiyonları ve Ureaplasma urealyticum'a bağlı idrar yolu infeksiyonlarında eritromisin'in alternatifidirler.

(ii) **Sifiliz tedavisinde** hasta penisilin G'ye alerji gösteriyorsa, alternatif ilaçlar seftriakson ve doksisiklindir. Ancak gebelerde, bebeklerde ve küçük çocuklarda tetrasiklinler kullanılmaz. Her ne kadar penisilinaz salgılayan N. gonorrhoeae suşları tetrasiklinlere genellikle rezistansalar da penisiline duyarlı gonokoklara bağlı **gonore tedavisinde** doksisilin penisilinlerin alternatifidir; diğer alternatifler seftriakson, sefiksim veya sefoksitindir. Doksisiklin şüpheli cinsel temaslardan önce sifiliz ve gonore profilaksisi için de kullanılabilir.

(iii) Doksisiklin **aktinomikoz, antraks, tetanos, leptospiroz** ve **Vincent anjininde**, penisilin G'nin alternatifidir; diğer bir alternatif eritromisindir. **Tularemide** ve **Yersinia enterocolitica** gastroenteritinde aminoglikozidlerin ve Campylobacter gastroenteritinde eritromisin'in alternatifidir.

(iv) İnflamatuvar nitelikteki **akne vulgaris** olgularında (özellikle yaygın nodülokistik lezyonları olan ilerlemiş olgularda), doksisiklin günde 50 – 100 mg ağızdan verilir; farkedilir bir düzelme 2–3 haftadan önce olmaz; bu indikasyonda alternatif ilaçlar eritromisin ve klindamisindir. Belirgin ve yaygın inflamatuvar lezyonu olmayan komedonlu akne olgularında antibiyotik tedavisine gerek yoktur.

(v) Enterotoksik E. coli'nin yaptığı **turist diyaresinin** profilaksi ve tedavisinde doksisiklin kullanılabilir; ancak fluorokinolonlar tercih edilir. **Entamoeba histolytica** suşları tetrasiklinlere duyarlı olmakla beraber, tetrasiklinler amibiyaziste tek ilaç olarak değil, diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılırlar. Kinin ve klorokin'e veya bunlarla birlikte sulfonamide rezistan **Plasmodium falciparum sıtmasında** doksisiklin, kinin sülfatla kombine şekilde akut nükslerin tedavisi için, ayrıca profilaksi için kullanılabilir. Tetrasiklinler malarya etkeni Plasmodium'un şizont şekillerini etkilerler; yavaş şizontosid etkili ilaçlardır.

IV. **Stafilokokal, streptokokal ve enterokokal infeksiyonlarda,** rezistan suşların fazlalığı nedeniyle, tetrasiklinlerin **tedavide yeri yoktur.** Ancak oral anaeroblar ve oral streptokoklara karşı etkili olmaları nedeniyle erişkinlerde akut ağız infeksiyonlarının, nükseden aftöz ağız ülserlerinin, oral herpes simpleks'in ve yıkıcı (nekrotizan) periodontitin tedavisinde kullanılırlar; yukarıda yazılı bakterilerde çabuk rezistans gelişmesi etkilerini kısıtlayabilir. Periodontit için yapılan cerrahi girişimlerde yardımcı ilaç olarak kullanılabilirler. Grup A beta–hemolitik streptokoklara bağlı farenjitte etkenin eradikasyonunu sağlayamadıklarından romatik ateş gelişmesi riskini artırırlar; bu nedenle kullanılmazlar. Solunum yolları mukoza bezlerinin salgısına fazla geçen doksisiklin **sinüzit tedavisinde** kullanılabilir; **kronik bronşitin akut alevlenmelerinin tedavisi** için de aynı nedenle doksisiklin tercih edilebilir. Metisiline rezistan Staph. aureus'a (MRSA'ya) bağlı idrar yolu infeksiyonlarında tetrasiklinler etkilidir; nitrofurantoin, trimetoprim ve ağır veya diğer antibakteriyellere rezistan idrar yolu infeksiyonlarında glikopeptid antibiyotikler de kullanılabilir. MRSA'ların yaptığı bronşiektazide, bir tetrasiklin veya klindamisin kullanılır. Tetrasiklinler MRSA'ya bağlı pnömonide de etkilidirler; alternatifleri bir glikopeptid antibiyotik (vankomisin gibi) veya linezoliddir. Diğer tetrasiklinlerin aksine doksisiklin Bacteroides fragilis'e etkilidir ve bu bakterinin kısmen rol oynadığı **karın–içi** ve **pelvis–içi iltihaplarda** bu ilaç bir aminoglikozidle birlikte kullanılabilir.

V. **Oral infeksiyonların tedavisinde** ağız boşluğunda yerleşmiş oral anaerob bakterilere karşı etkili olmaları nedeniyle tetrasiklinler kullanılabilirler; ancak bu bakterilerde, özellikle oral streptokoklarda rezistans gelişmesi nedeniyle bu indikasyonda yararları azalmıştır (Joint Formulary Committee, 2011). Gene de periodontal diş hastalığının harabiyete neden olan (nekrotizan) refrakter şekillerinin tedavisinde, erişkinlerde nükseden aftöz ağız ülserinin ve oral herpes simpleksin tedavisinde ve peridondit tedavisi için dişetinde yapılan cerrahi girişimlerde ("gingival scaling and root planing" işleminde) yardımcı ilaç olarak kullanılırlar. Bu indikasyonlarda dokuya sokulması daha fazla olan ve anaerob bakterilere karşı diğer bazı tetrasiklin türlerinden daha fazla etkili olan doksisiklin tercih edilir.

Tetrasiklinler aşağıda belirtilen nedenlerden dolayı gebe kadınlarda ve 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdırlar. Ancak etkili başka bir ilacın bulunmadığı özel durumlarda son çare olarak kullanılabilirler (örneğin başka alternatif yoksa antraks tedavisi ve maruz kalma sonrası profilaksi gibi). Karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan olgularda mümkün olduğu kadar kullanılmamalıdırlar.

TETRASİKLİN TÜRLERİ

Doksisiklin: Uzun etki süreli bir tetrasiklindir. Mide–barsak kanalından tama yakın derecede absorbe edilir ve absorpsiyonu besinler tarafından azaltılmaz. Dokularda ve vücut sıvılarında bundan önceki ilaçlardan daha fazla toplanır. Eliminasyonu esas olarak böbrekten bağımsızdır; böbrek yetmezliği bulunanlarda güvenli bir şekilde kullanılabilir. Barsak mikroflorasını görece az bozar ve diyare yapma insidensi düşüktür.

Ağızdan, erişkinlerde ve 12 yaş ve üstündeki, vücut ağırlığı 45 kg veya daha fazla olan çocuklarda, ilk gün 12 saat ara ile 100 mg ve daha sonraki günlerde günde bir kez 100 mg verilir. 8 yaşından yukarı, fakat 45 kg'dan düşük vücut ağırlıklı çocuklarda 2.2 mg/kg dozunda ilk gün 12 saat ara ile 2 kez ve daha sonraki günlerde günde bir doz verilir. Tableti veya kapsülü bol su ile yutulmalıdır; nadir de olsa özofagusta takılıp, fazla asidik olması nedeniyle ülserasyon yaptığı bildirilmiştir.

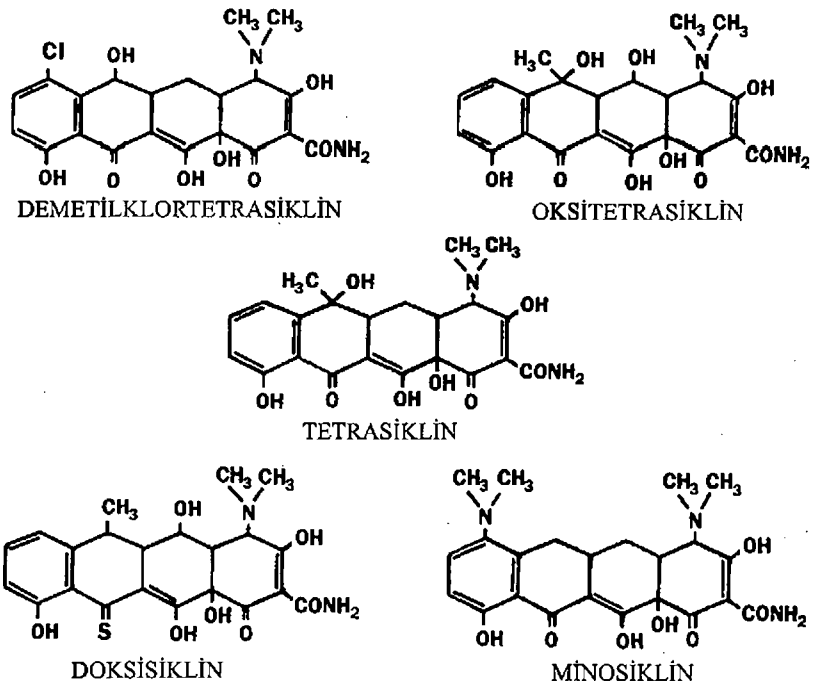
Tetrasiklin: Doksisiklin'in çıkmasıyla kullanılışı azalmıştır. Ağız yolundan 6 saatte bir 250–500 mg verilir. 250 mg'lık dozlar halinde verildiğinde 4 μg/ml dolayında olan terapötik plazma düzeyine ikinci veya üçüncü günden önce erişilmez; onun için başlangıçta 1 g'lık yükleme dozu verilmesi veya ilk iki gün günlük dozun 2 g olarak verilmesi tavsiye edilir. 12 yaş ve üstündeki çocuklarda kullanılabilir ve günlük çocuk dozu 25–50 mg/kg'dır. İntramüsküler olarak erişkinlere günde 1 kez 250 mg verilir veya 12 saat ara ile 150 mg ya da 8 saat ara ile 100 mg dozunda verilebilir. İntravenöz olarak, tetrasiklin 12 saat ara ile 250–500 mg, dozunda yavaş infüzyonla (2 mg/dakika hızını geçmeyecek şekilde) uygulanır. Tetrasiklinlerin parenteral müstahzarları Türkiye de artık üretilmemektedir.

Oksitetrasiklin: Oral veya parenteral uygulanır. Türkiyede sadece lokal uygulamaya özgü şekilleri bulunur.

Minosiklin: Antimikrobik ve farmakokinetik özellikleri bakımından doksisiklin'e benzer. Güçlü bir tetrasiklin türevi olmasına karşın, yüksek oranda (% 70'e kadar) geri-dönüşlü de olsa **vestibüler yan tesir** yaptığından tercih edilmez. Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Tigesiklin: Kimyasal yapısı bakımından tetrasiklinlere benzeyen glisilsiklin türevi bir antibakteriyle ilaçtır. Tetrasiklinlere rezistan olanlar dahil gram-pozitif ve -negatif bakterilere ve bazı anaeroblalara karşı etkilidir. Metisiline-rezistan Staph. aureus ve vankomisine - rezistanx enterokok. infeksiyonlarında da etkilidir.

Duyarlı bakterilerde 30S ribozomal alt-birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Karaciğerden ve böbreklerden büyük kısım değişmemiş olarak itiah edilir.



Şekil 20.1 Tetrasiklinlerin kimyasal yapıları.

Eliminasyonu yavaş olduğu için etki süresi uzundur.

Kullanılmasının, çoklu antibakteriyel ilaç rezistansı gösteren bakerilerin yaptığı komplikasyonlu cilt ve yumuşak doku infeksiyonları ve komplikasyonlu karın infeksiyonları ile sınırlanması tavsiye edilir. 18 yaşın üstündeki erişkinlerde intravenöz infüzyonla başlangıçta 100 mg, sonra 12 saatte bir 50 mg 5-14 gün verilir. En sık görülen yan tesirleri bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal bozukluklardır. Kan basıncında değişmeler, trombositopeni, bilirubin ve serum karaciğer enzimlerinde yükselme yapabilir. Kolestazda, gebelerde ve emzirenlerde kontrindikedir.

Yan tesirleri: Tetrasiklinlerin alerjik nitelikteki yan tesirleri seyrek, fakat yalın toksik etkileri görece sıktır.

1. Gastrointestinal yan tesirleri: Mide – barsak kanalının tahrişine bağlı olarak, tetrasiklinleri alanlarda **bulantı, kusma, anoreksi** ve **ishal** sık görülen belirtilerdir. Tetrasiklin'in tahriş edici etkisi diğerlerinden biraz daha azdır. Ağızda hoşa gitmeyen bir tat oluşturabilirler. Tahrişe bağlı diyare ile süperinfeksiyona bağlı diyarenin birbirinden ayrılması, tedaviye devam edip etmemeyi kararlaştırma bakımından önemlidir. Süperinfeksiyona bağlı psödomembranöz kolit durumunda feçeste kan, mukus, dökülmüş mukoza parçaları ve bol miktarda lökosit vardır; bu durumda ilacı mutlaka kesmek gerekir; tedavisi için oral metronidazol veya diğer nitromidazoller ya da oral vankomisin verilir.

Birkaç günlük bir tedaviden sonra tetrasiklinler **barsak florasını değiştirebilirler.** Barsakta bazı koliform basilleri ortadan kaldırırlar. Sonuçta Pseudomonas, Proteus türleri, stafilokoklar, Clostridium difficile ve Candida grubu mantarlar egemen duruma geçerler. Bunların barsak ve diğer yerlerde aşırı gelişmesi sonucu **enterokolit, stomatit (oral kandidiyazis), anal pruritus ve vulvovajinit gibi süperinfeksiyon durumları** gelişebilir. C. difficile'nin aşırı çoğalmasına bağlı psödomembranöz kolit ve stafilokokal enterotoksik enterokolit ile birlikte stafilokok veya Candida septisemisi oluşabilir; bunların sonucu şok ve ölüm meydana gelebilir.

İdrar yolu infeksiyonlarının tedavisi sırasında bu yerde tetrasiklinlere rezistan Proteus ve Pseudomonas suşlarının aşırı derecede gelişmesi suretiyle idrar yolunda süperinfeksiyon oluşması da mümkündür.

2. Dişlerde ve kemiklerde diskolorasyon (renk bozukluğu) ve gelişme bozukluğu: Tetrasiklinler yeni oluşmakta olan diş ve kemiklere çöken kalsiyuma şelasyon suretiyle kolayca bağlanırlar ve bu dokularda toplanırlar. Bu toplanma diş ve kemiklerin diskolorasyonuna (koyu kahve rengi lekelere) ve ültraviyole ışığı altında fluoresansa neden olur. Gebelik sırasında uzun süre tetrasiklin verilmesi, fötüsun kemiklerinde ve süt dişlerinde renklenmeye ilave olarak gelişme bozukluklarına ve deformitelere de yol açabılır. Bebeklere ve küçük çocuklara verilmesi, kemiklerde ve kalıcı dişlerde gelişme bozukluğu ve renklenme yapabilir. Gebelerde, emzirenlerde ve 12 yaşından küçük çocuklarda tetrasiklinler kontrindikedir. Ancak doksisiklin, antraks (şarbon) infeksiyonu tedavisinde ve maruziyet-sonrası profilaksisinde **12 yaşın altındaki çocuklar**da alternatifi ilaçlar verilemiyorsa kullanılabilir.

Tetrasiklinlerin pediatri bakımından önemli bir yan tesiri, diskolorasyondan başka, **dişlerin mine ve dentin tabakalarında hipoplazi** yapmalarıdır.

Tetrasiklinler adolesanlarda da kemiklerde diskolorasyona ve kemik gelişmesinde geçici inhibisyona neden olabilmektedirler. **Tırnaklarda** da diskolorasyon ve onikoliz yapabilirler. Bu yan tesirler fötal dördüncü aydan sekiz yaşa kadar olan dönemde tetrasiklinlerin kullanılması halinde sık görülür. Onikinci yaşa kadar, estetik önemi olan kalıcı ön dişlerin gelişmesi tamamlanmış olmaktadır; onun için bu yaşta ve daha sonra tetrasiklin alınması sonucu meydana gelen bozukluklar sorun oluşturmazlar.

3. Karaciğer üzerine toksik etki: Karaciğer fonksiyonlarında önceden bir yetmezlik bulunan hastalara ve gebe kadınlara, özellikle yüksek dozda ve parenteral verilmişse, tetrasiklinler karaciğerde yağlı dejenerasyon yapabilirler. Bu nedenle karaciğer hastalığı olan kimselerde, tetrasiklinleri yüksek dozda (günde 2 g'dan fazla) ve özellikle parenteral vermekten çekinmek gerekir. Tetrasiklinler belirtilen doz sınırının üzerinde verildiklerinde yukarıdaki risk faktörleri bulunmayan kimselerde de daha seyrek olsa da karaciğer bozukluğu yapabilirler. Ayrıca, sözü edilen durumlarda hepatotoksik etki potansiyeli olan ilaçlar da kullanılıcaksa ihtiyatlı olunmalıdır.

4. Böbreklerle ilgili yan tesirler: Böbrek fonksiyonu bozuk olan kimselerde yüksek dozda ve/veya uzun süren tetrasiklin tedavisi asidoz, azotemi, hiperfosfatemi ve ciddi elektrolit dengesi bozukluklarına neden olabilir. Böbrek yetmezliği varsa onu artırabilirler. Böbrek hastalığı olanlarda tetrasiklin ve oksitetrasiklin kontrindikedir. Bu yan tesirler, doksisiklin alanlarda görece az görülmüştür. Güçlü diüretiklerin veya artık kullanılmayan metoksifluran gibi nefrotoksik genel anesteziklerin uygulanmasından sonra tetrasiklinlerin verilmesi halinde böbrek zedelenmesi olasılığı artar. Böbrek yetmezliği olgularında tetrasiklin kullanmak gerekirse **doksisiklin tercih edilmeli** ve dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır; dozunun azaltılması gerekmez. **Demeklosiklin,** geçici nefrojenik diabetes insipidus yapabilir; bu özelliği nedeniyle kronik uygunsuz vazopresin salgılanması durumlarının tedavisi için kullanılır.

5. Alerjik belirtiler: Ürtiker, anjiyoödem eksfoliyatif dermatit ve idiyopatik non–trombositopenik purpura gibi alerjik cilt reaksiyonlarına seyrek olarak neden olurlar. Lokal uygulanmaları daha sık alerjik reaksiyona neden olur. Fatal anafilaktik şok oluşturdukları nadir de olsa gözlemlenmiştir. Brusellozis ve boreliozis tedavisinde kullanıldıklarında başlangıçta hızlı bir şekilde yok edilen bakterilerden açığa çıkan endotoksinlere bağlı Herxheimer tipi sistemik anafilaktoid reaksiyona neden oldukları bildirilmiştir.

6. Işığa duyarlık: Tetrasiklinler, özellikle demetilklortetrasiklin ve doksisiklin, güneş ve ültraviyole ışığına karşı duyarlık oluşturmaları sonucu, sarışın kimselerde daha çok olmak üzere, aşırı esmerleşme, bazen ciddi dermatit, onikoliz ve tırnaklarda pigmentasyon meydana getirebilirler. Bu durum ilacın ciltte birikmesine bağlıdır ve özellikle yaz mevsiminde görülür.

7. İntravenöz verilişte tromboflebite ve **intramüsküler verilişte injeksiyon yerinde ağrı ve infiltrasyona** neden olabilirler.

8. Beyin psödotümörü: Tetrasiklin tedavisi yapılan yenidoğanda ve bebeklerde fontanellerde şişme ve gözde

papilla ödemi ile kendini gösteren, beyin tümörünü taklit eden reversibl bir sendrom gelişebilir (pseudotumor cerebri). Kafa–içi basıncın artmasına bağlıdır.

9. Hematolojik bozukluklar: Tetrasiklinler kan pıhtılaşmasını bozarlar ve oral antikoagülanların etkinliğini artırırlar. Bunun başlıca nedenleri barsak mikroflorasını bozarak oradaki K vitamini sentezini azaltmaları ve kalsiyumla şelasyon yapmalarıdır. Nadiren nötropeni ve hemolitik anemi yaparlar.

10. SSS ile ilgili yan tesirler: Fazla lipofilik bir ilaç olan minosiklin, iç kulağa sokulup iç kulak sıvısında birikebildiğinden sık alanların çoğunda **vestibüler bozukluk belirtileri** (baş dönmesi, bulantı, denge bozukluğu, kulak çınlaması ve ataksi) yapar.

11. Tetrasiklinlerin **çizgili kaslarda** nöromüsküler **aşırımı yüksek dozda bozma potansiylei vardır.** Myastenia gravis'li hastalarda kaslardaki güçsüzlüğü artırabilirler. Ayrıca porfiria ve sistemik lupus eritamotozus'lu hastalarda bu durumları kötüleştirebilirler.

12. Gebelerde tetrasiklinler yukarıda belirtilen fötus ile ilgili toksik tesirlerden başka katabolik asidoz da yaparlar. Ayrıca gebelerde yüksek dozda karaciğeri bozabilirler. Gebelerde ve süt içinde de atıldıklarından emziren kadınlarda da kullanılmaları tavsiye edilmez.

İlaç etkileşmeleri: Tetrasiklinler, **penisilinler**le birlikte parenteral uygulandıklarında onların bakterisid etkisini azaltabilirler; bu nedenle birlikte kullanılmamalıdırlar. Karbamazepin, fenitoin ve barbitüratlar **enzim indüksiyonu sonucu** karaciğerde doksisiklin'in yıkımını hızlandırırlar ve yarılanma ömrünü yaklaşık % 50 kısaltırlar. **Güçlü diüretikler** (furosemid gibi) tetrasiklinlerin nefrotoksisitesini artırırlar. Yukarıda açıklandığı gibi tetrasiklinler oral antikoagülanların etkisini potansiyalize ederler. **Metal tuzları** (kalsiyum, magnezyum, alüminyum, demir ve çinko gibi) ile mide–barsak düzeyindeki etkileşmelerine yukarda farmakokinetik bölümünde değinilmiştir. **Süt,** oksitetrasiklin ve tetrasiklinin barsaktan emilimini azaltabilir. **Oral kontraseptiflerin** etkinliğini azaltabilirler ve bu ilaçları alan kadınlarda istenmiyen gebelik insidensini artırabilirler; bu etkileşmenin mekanizmasına 83. Konuda değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **DOKSİSİKLİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Monodoks Kapsül (Deva): 100 mg doksisiklin, 14 kapsül /kutu
   - Tetradox Kapsül (Actavis): 100 mg doksisiklin, 14 kapsül /kutu
2. **TETRASİKLİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Tetra Kapsül (Mustafa Nevzat): 500 mg tetrasiklin, 16 kapsül/kutu
   - Tetralet Kapsül (Actavis): 500 mg tetrasiklin, 16 kapsül /kutu
   - Acnedur Merhem (Adeka): % 3 tetrasiklin, 20 g tüp/kutu
   - Imex Merhem (Assos): % 3 tetrasiklin, 20 g tüp/kutu

   Tetrasiklin Fosfat Müstahzarları:
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
3. **OKSİTETRASİKLİN ve MÜSTAHZARLARI:**
   - Heksa Deri Merhemi (Polifarma): 485 mg oksitetrasiklin ve 15 mg polimiksin B sülfat, 15 g tüp/kutu
   - Polimisin Deri Merhemi (Koçak): 30 mg oksitetrasiklin ve 10.000 IU polimiksin B sülfat, 14 g tüp/kutu
   - Polimisin Göz Merhemi (Koçak): 5 mg oksitetrasiklin ve 10.000 IU polimiksin B sülfat, 3,5 g tüp/kutu.
   - Terramycin Deri Merhemi (Pfizer): 30 mg oksitetrasiklin ve 10.000 IU polimiksin B sulfat 14.2 g tüp/kutu
   - Terramycin Göz Merhemi (Pfizer): 5 mg oksitetrasiklin ve 10.000 IU polimiksin B sülfat, 3,5 g tüp/kutu

21. Konu
AMFENİKOLLER

Giriş • Antibakteriyel Spektrum ve Etki Mekanizması • Rezistans • Farmakokinetik Özellikleri • Kullanılışı • Preparatlar • Yan Tesirleri • Etkileşme • Müstahzar Örnekleri •

Bu grupta en fazla kullanılan ilaç **kloramfenikol**dur; diğer bir ilaç onun yapıca benzeri olan **tiamfenikol**'dur.

Kloramfenikol, **dört önemli özelliği** nedeniyle diğer antibiyotiklerin çoğuna göre üstünlüğü olan bir ilaçtır. Bu özellikler geniş spektrumlu oluşu, istenmeyen yan tesir insidensinin genelde düşük oluşu, vücutta dağılımının iyi olması ve fiyatının düşük olmasıdır. Antimikrobik spektrumu tetrasiklinlerinkine benzer; onlar gibi bakteri-dışı türlerde (riketsiyalar, mikoplazmalar, klamidyalar vb. gibi) etkili ise de bunlarla olan infeksiyonlarda genellikle tetrasiklinler kullanılır. Genellikle bakteriyostatik etki yapar. Ancak H. influenzae, Strep. pneumoniae ve menengokoklara karşı çoğu zaman bakterisid etki yapar.

Kloramfenikol, bakteri ribozomlarının 50S alt-birimine bağlanarak peptidil transferaz enzimini bloke eder ve böylece protein sentezini geri-dönüşlü bir şekilde inhibe eder. Eritromisin ve diğer makrolid antibiyotiklerle linkozamidler (klindamisin ve linkomisin) bakteri ribozomlarında kloramfenikolun bağlanma noktasının yakınına bağlanırlar ve kloramfenikolun etkinliğini azaltırlar.

Rezistans gelişmesinde en önemli mekanizma bir rezistans plazmidinin taşıdığı bir gen tarafından yapımı kontrol edilen asetil transferaz enziminin salgılanmasıdır. Bu enzim, kloramfenikolu ve tiamfenikolu hidroksil gruplarından asetilleyerek inaktive eder. Bakteri membranının kloramfenikola permeabilitesinin azaltılması diğer bir resistans gelişmesi mekanizmasıdır.

Farmakokinetik: Kloramfenikol, antibiyotiklerin en fazla lipofilik olanlarından biridir. İnce barsaktan %100'e yakın bir oranda absorbe edilir. Kloramfenikol oral absorpsiyonundan veya paranteral uygulanışından sonra vücutta her tarafa dağılır; dokulara ve vücut sıvılarına görece yüksek konsantrasyonda geçer. Bu durum, antibiyotik ilaçlar için genellikle olağan-dışı bir durumdur. Beyine plazmadakinin 9 katına eşit ve BOS'a %50'sine eşit bir konsantrasyonda dağılır. Gözün aköz ve vitröz hümörüne ve seröz boşlukları ıslatan sıvılara ve gebelerde fötusa kolayca geçer. Karaciğerde %90 oranında metabolize edilerek inaktive edilir; bu, glüküronat metabolitine dönüştürülmek suretiyle olur. Çok az bir kısmı safra içine itrah edilir.

Kullanılış: Kloramfenikol genellikle ağız yolundan kullanılır ve erişkinlerde, çocuklarda ve iki haftalıktan yukarı bebeklerde günde 50 mg/kg dozunda verilir. Bu doz 6 veya 8 saatte bir verilecek şekilde dörde veya üçe bölünerek uygulanır. Kloramfenikol sodyum süksinat, suda çözünen bir esteridir ve injeksiyonluk solüsyon (ampul) hazırlamada kullanılır. İnjeksiyonu i.v. yapılır. Ayrıca oftalmik veya otik solüsyon veya pomad şeklinde uygulanır.

Kloramfenikolun **kullanıldığı başlıca klinik durumlar** aşağıda gösterilmiştir.

1. Bu ilacın kırk yılı aşkın bir geçmişine karşın önemini hala koruyan kullanılış yeri Salmonella typhi infeksiyonu (tifo)'dur. Verilmeye başlandıktan sonra 2-5 gün içinde hastalık belirtileri gerilemeye başlar, tehlikeli barsak komplikasyonlarım büyük ölçüde önler. Günümüzde bu indikasyonda kullanılmakla beraber bazı ülkelerde kloramfenikola rezistan suşların ortaya çıkması nedeniyle özellikle o bölgelerde sefotaksim, siprofloksasin, seftriakson, azitromisin, ko-trimoksazol, ampisilin veya amoksisilin en tercih edilen ilaç olarak kloramfenikolun yerini almıştır. Diğer Salmonella infeksiyonlarında ve S. typhi'ye bağlı akut gastroenteritte kloramfenikol yerine fluorokinolonlar, ko-trimoksazol, trimetoprim veya ampisilin tercih edilir.

2. Kloramfenikol kan–beyin ve kan–likor engelini en iyi şekilde geçebilen antibiyotiktir. Bu nedenle **H. influenzae menenjitin**in tedavisinde kullanılır; alternatif ilaçlar sefotaksim ve diğer 3. kuşak sefalosporinlerdir. Neisseria meningitidis veya **Strep. pneumoniae'ye bağlı menenjitlerde** hasta, penisilin G'ye alerjikse onun yerine kloramfenikol kullanılabilir. Çocuklarda Haemophilus epiglotitisinde de etkilidir.

3. **Bacteroides fragilis'e etkili** en ucuz antibiyotiktir. Bu bakterinin genellikle aerob gram–negatif basillerle birlikte yaptığı karın-içi ve pelvis-içi infeksiyonların, bu arada yaralanmalara bağlı infeksiyonların tedavisinde kloramfenikol, bir aminoglikozidle (gentamisin gibi) birlikte kullanılabilir.

4. **Santral sinir sisteminde anaerob bakterilere** (Bacteroides fragilis gibi) veya **karma bir flöraya** bağlı infeksiyonlarda (örneğin beyin absesinde ve pyojenik menenjitte) tercihan kullanılabilir.

5. **Tifus, Q ateşi ve benzeri riketsiyal infeksiyonlar** da ve bir Klamidya infeksiyonu olan psitakozda tetrasiklinlere (doksisikline) kontrindikasyon varsa (gebelik gibi) onlar yerine kullanılır. Göze iyi nüfuz etmesi nedeniyle göz infeksiyonlarında, özellikle lokal olarak sık kullanılır. Yersinia enterocolitica sepsisinde en tercih edilen ilaçtır.

6. Vajina ve yüzeyel göz infeksiyonlarında lokal etkisi için sırasıyla **ovül** ve **%1'lik göz damlası veya göz merhemi** şeklinde kullanılır. Özellikle ovül şekli, lokal uygulama yerinden absorpsiyon sonucu kemik iliği ile ilgili olanlar dahil sistemik yan tesir yapabilir. Gözde kullanıldığında böyle bir risk kesin olarak gösterilmemiştir (BNF56, 2008).

%5'lik kulak damlası otitis eksterna tedavisi için günde 2-3 kez 2-3 damla dış kulak yoluna damlatılır; ancak bu solüsyon propilen glikol ile hazırlandığından hastaların %10'unda aşırı duyarlık reaksiyonuna neden olabilir.

Aşağıda açıklanan ciddi hematolojik yan tesirleri nedeniyle İngiltere'de sistemik olarak kullanılışının, başta Haemophilus influenzae'ye bağlı olanlar olmak üzere

yaşamı tehdit eden infeksiyonlar ve tifonun tedavisi ile kısıtlanması tavsiye edilir (BNF 56, 2008).

Yan tesirleri: (i) **Gastrointestinal bozukluk** (bulantı, kusma, diyare, stomatit ve glossit gibi) yapar. Barsak florasını tetrasiklinler kadar fazla bozmaz. (ii) **Kemik iliği baskılanması:** İki ayrı şekilde olur. **Birinci şekil,** ilacın yalın toksik etkisi sonucu **doza–bağımlı** bir şekilde geri-dönüşlü olarak meydana gelir, yüksek dozda görülür. **İkinci şekli,** doza ve tedavinin süresine bağımlı olmayan **aplastik anemi**dir. Bu, nadir görülen, fakat geri-dönüşsüz nitelikte olması nedeniyle ölümle sonuçlanabilen ciddi bir komplikasyondur. Bugün için idiyosenkrazi tipinde bir reaksiyon olduğu kabul edilmektedir. Ağır reaksiyon halinde **pansitopeni** olur. Bazen aplastik anemi yerine **agranülositoz** meydana gelebilir. Bu durumları takiben **lösemi** geliştiği bildirilmiştir. (iii) Diğer yan tesirleri arasında alerjik cilt reaksiyonları ve gri sendrom (prematüre ve yenidoğanda meydana gelen, eliminasyonun yetersizliğine bağlı akut dolaşım ve solunum depresyonu sendromudur) bulunur. Kloramfenikol seyrek olarak nörotoksik etkiler yapabilir.

Kloromfenikolun kemik iliği üzerinde yaptığı depresyon nedeniyle, bu ilacın sistemik olarak verilmesiyle tedavi edilen hastalarda, tedavinin başlangıcındaki bazal değerleri saptamak için tedaviye başlarken ve daha sonra periyodik olarak hastayı izlemek için **hemoglobin ölçülmesi** ve **kan hücrelerinin sayılması** tavsiye edilir. Akyuvar sayısı, 4000/mm^3'ün altına veya polimorfonükleer lökosit oranı % 40'm altına düştüğünde ilaç kesilirse ciddi bir granülositopeni oluşmaz. İlaç kesildikten 3 hafta sonra kan bulguları genellikle normale döner. Ancak bu önlemin, aplastik anemi şeklindeki idiyosenkratik reaksiyonu önleme yönünden bir yararı yoktur. Hastada farenjit oluşması veya mevcut infeksiyona ilave olarak başka bir infeksiyon belirmesi gibi durumlarda hematolojik laboratuvar incelemeleri mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca kloramfenikolla uzun süreli tedaviden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır.

Tiamfenikol'un daha az toksik olduğu ileri sürülmüşse de aralarında fark yoktur.

Tifolu, bruselloz ve sifilizli hastalarda kloramfenikol'un yüksek dozlarıyla tedaviye başlanıldığında vücutta hızlı yok edilen bakterilerden açığa çıkan endotoksinlere bağlı dolaşım kollapsı meydana gelebilir. Gram-negatif sepsislerinde yoğun antibakteriyel tedavi uygulandığında da aşırı endotoksin açığa çıkmasına bağlı olarak da bu durum ortaya çıkabilir. Buna **Herxheimer reaksiyonu** denilir. Bu gibi endotoksin şoklarına karşı sistemik glukokortikoid uygulanabilir.

Tiamfenikol: Duyarlı mikroorganizma türlerinin çoğuna karşı (Strep. pyogenes, Strep. pneumoniae, Bordetella pertussis ve Shigella sonnei gibi) kloramfenikola göre daha az etkilidir.

Mide – barsak kanalından ve kas içindeki uygulama yerinden iyi absorbe edilir. Plazma proteinine, kloramfenikole göre daha az (% 20 >) oranda bağlanır. Kloramfenikolun aksine büyük oranda metabolize edilmez; büyük kısmı (% 50–70'i) değişmeden böbreklerden atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde dozunun ayarlanması gerekir. Eliminasyon yarılanma ömrü 2 – 3 saattir. Kloramfenikola göre daha fazla bir oranda safra içinde itrah edilir. İnjeksiyonluk şekli, suda fazla çözünen tiamfenikol glisinat hidroklorür ile hazırlanır.

Ağızdan veya i.m. injeksiyon veya i.v. infüzyonla 6 – 8 saatte bir 250 – 500 mg dozunda kullanılır. Günlük pediatrik dozu 30 – 50 mg/kg'dir. Kloramfenikolden farklı olarak, duyarlı bakterilere bağlı safra yolu infeksiyonlarının tedavisinde de kullanılır. Bronşit ve bronşiektazi tedavisinde inhalasyonla veya intratrakeal olarak lokal uygulanabilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

KLORAMFENİKOL MÜSTAHZARLARI

1. **ORAL MÜSTAHZARLARI:**
   - Gemysetin Kapsül (Deva): 250 mg kloramfenikol, 24 kapsül /kutu
   - Gemysetin Süspansiyon (Deva): 125 mg kloramfenikol /5 g, 100 g şişe/kutu
2. **PARENTERAL MÜSTAHZARLARI:**
   - Gemysetin Enjektabl Flakon İ.M/İ.V. (Deva): 1 g kloramfenikol, 1 flakon/kutu
3. **POMAD VEYA DAMLA ŞEKLİNDEKİ MÜSTAHZARLARI:**
   - Gemysetin Oftalmik Pomat (Deva): % 1 kloramfenikol, 5 g tüp/kutu
4. **DİĞER FORMLARDAKİ MÜSTAHZARLARI:**
   - Gemysetin Ovül (Deva): 250 mg kloramfenikol, 6 ovül/kutu

TİAMFENİKOL MÜSTAHZARLARI

1. **ORAL MÜSTAHZARLARI**
   - Urfamycin Kapsül (Bilim): 500 mg tiamfenikol, 16 kapsül/kutu
   - Urfamycin Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz (Bilim): 100 mg tiamfenikol /4 ml, 60 ml şişe/kutu
2. **PARENTERAL MÜSTAHZARLARI:**
   - Urfamycin Liyofilize Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.M./İ.V. (Bilim): 750 mg tiamfenikol glisinat hidroklorür /5 ml, 1 flakon/kutu

22. Konu
AMİNOGLİKOZİDLER

Giriş • Etki mekanizmaları • Antibakteriyel Spektrum • Rezistans • Farmakokinetik Özellikleri • Kullanılış • Aminoglikozidlerin kombine kullanılması • Aminoglikozid İlaç Türleri • Streptomisin • Tobramisin • Amikasin • Netilmisin • Neomisin • Spektinomisin • Paromomisin • Yan Tesirleri • Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Aminoglikozidlerin Dozlarının Ayarlanması • Müstahzar Örnekleri •

Bu gruptaki bulunan antibiyotikler, 1940'larda bulunan streptomisin ile başlayarak Streptomyces veya Micromonospora türü mikroorganizmalardan elde edilen doğal veya yarı–sentetik maddeler olan gentamisin, tobramisin amikasin, netilmisin, neomisin, isepamisin, kanamisin, paromomisin, viomisin ve sisomisindir. Bunlardan streptomisin dahil ilk altısının Türkiyede preparatları pazarlanmıştır. Kimyasal yapıları yönünden ortak özellikleri, moleküllerinin, bir heksoz (aminosiklitol) kısmına bağlı aminoşekerlerden oluşmasıdır. Spektinomisin, aminoglikozidlere dahil edilmekle beraber amino gruplarının sadece aminosiklitol'da bulunması nedeniyle diğerlerinden farklılık gösterir. **Aminosiklitol kısmı,** streptomisinde streptidin, diğer aminoglikozidlerde 2–dezoksistreptamindir. Aminoglikozidler, moleküllerdeki **polikatyonik gruplar**dan dolayı düşük lipofilik özellik gösteren görece güçlü bazlardır. Bazik ortamda iyonizasyon oranlarının azalması sonucu, bakteri hücrelerine girişleri artar ve etkinlikleri fazlalaşır; fakat bunun klinik uygulama yönünden pratik bir önemi yoktur. Genellikle sülfat tuzu şeklinde hazırlanırlar. Suda fazla çözünürler: streptomisin ve ve gentamin sudaki solüsyonları (fakat amikasin ve netilmisininki değil) oda temperatüründe bozunmadan uzun süre saklanabilir. Aminoglikozidler; penisilinler ve sefalosporinler ile **geçimsizlik** (inkompatibilite) gösterirler, kimyasal olarak birleşip birbirlerini inaktive ederler.

Grup içindeki üyelerin kimyasal yapılarından başka antibakteriyel etki mekanizmaları, spektrumları ve toksik etkileri de birbirine benzer. Aralarında antibakteriyel etki gücü ve toksik etkilerinin derecesi bakımından **nicel farklar** vardır. Mutad dozları ile vücut sıvılarında elde edilen konsantrasyonlarda genellikle **hızlı bakterisid** etki gösterirler.

Fizikokimyasal yönden en önemli özellikleri, moleküllerinin fazla polar olması nedeniyle **en az lipofilik olan antibiyotikler** olmalarıdır. Bu özelliklerinden dolayı mide–barsak kanalından çok az absorbe edilirler. Sistemik infeksiyonların tedavisi için **sadece parenteral kullanılırlar.** Vücutta ekstraselüler sıvıya–kısıtlı bir dağılım gösterirler ve memeli hücreleri içine zor girerler.

Moleküllerinin fazla polar oluşu nedeniyle bakteri hücrelerine pasif difüzyonla giremezler; Gram–negatif bakterilerde dış duvarı, **porin kanalları** içinden aşarak periplazmik aralığa girerler. Bu tür bakterilerde ve duyarlı gram–pozitif bakterilerde enerjiye-bağımlı bir **membranal aktif transport mekanizması** ile bakteri sitoplazma membranını aşarak bakteri hücresi içine transfer edilirler. Son olay, **enerji gerektiren bir olay**dır. O nedenle zorunlu anaerobik bakterilere giremezler ve etkisizdirler; fakültatif anaerob bakterilere anaerobik koşullarda etkisizdirler. Bakteri hücresinin, içi negatif olacak şekilde elektriksel bakımından polarize durumda olması, dolayısıyla transmembranal potansiyel farkına sahip olması pozitif yüklü aminoglikozid moleküllerinin bakteri hücresi içine transferini kolaylaştırır. Ortamın pH'sinin düşmesi, hiperosmolaritesi ve cerahat bulunması etkinliklerini azaltır.

Başlıca üstünlükleri şunlardır: (i) Gram–negatif aerobik basiller üzerinde, diğer antibiyotiklerin çoğuna göre çok daha güçlü etkinlik gösterirler. (ii) Hızlı bakterisid etki yaparlar. (iii) Postantibiyotik etkileri (bkz. 16. Konu) belirgindir ve oldukça uzun sürer. (iv) Görece ucuz ilaçlardır. Buna karşılık aşağıdaki sakıncalara sahiptirler: (i) Terapötik indeksleri küçüktür (dardır); doz aşırılığına bağlı toksisiteyi önlemek için plazma ilaç düzeyini izlemek gerekebilir. (ii) Sistemik etki için ağızdan kullanılamazlar. (iii) Nefrotoksik ve ototoksik etki potansiyelleri vardır. (iv) Bakteride görece çabuk rezistans gelişmesine neden olabilirler.

Etki mekanizmaları: Bakteri ribozomlarında aminoglikozidlerin primer etki yeri 30S alt–birimleridir; bu alt-birime geri-dönüşsüz bir şekilde bağlanarak, ribozomlarda protein sentezini inhibe ederler (bkz. 16. Konu). İnhibisyon, kısmen, sözü edilen bağlanma sonucu protein sentezinin başlaması (initiation) basamağının engellenmesine, kısmen de mRNA molekülü üzerindeki **kodonların yanlış okunması** nedeniyle yapıları bozulmuş ve bir işlevi olmayan anormal proteinlerin sentez edilmesine, ayrıca ribozomal kompleksin mRNA'dan erken ayrılması sonucu tamamlanmamış **anormal proteinlerin oluşmasına** bağlıdır. Streptomisin sadece, ribozomların 30S alt–birimine bağlandığı halde, diğerleri ilave olarak 50S alt–birimine de bağlanırlar. Protein sentezini bloke ederek antibakteriyel etkinlik gösteren diğer antibiyotikler bakteriyostatik oldukları halde, aynı genel mekanizma ile etki yapan aminoglikozidlerin **hızlı bakterisid** olmalarının nedeni: (i) ribozomlara **bağlanmalarının geri-dönüşsüz olması,** (ii) olasılıkla, yanlış okuma sonucu sentez edilen anormal proteinlerin bakteri hücre membranında birikmesi nedeniyle membranın geçirgenliğini artırmaları ve (iii) bunun sonucu yaşamsal öneme sahip maddelerin hücreden dışarı kaçması ve fazla miktarda ilacın hücre içine girmesidir.

Antibakteriyel spektrum: Aminoglikozidler esas olarak **dar spektrumlu** antibiyotiklerdir. Bunlara en duyarlı olan bakteri grubu **gram–negatif aerobik basiller**dir. Bunlar arasında: (i) Enterobacteriaceae türleri (E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Shigella, Salmonella ve Serratia türleri), ii) Pseudomonas aeruginosa ve iii) Brucella türleri, Yersinia tularensis (tularemi etkeni), Y. pestis (veba etkeni) ve Haemophilus influenzae bulunur. Shigella, Salmonella ve H. influenzae infeksiyonlarında daha etkin ve daha az toksik olan diğer antimikrobik ilaçlar aminoglikozidlere tercih edilirler. Aminoglikozidler, molekül-

lerinin polikatyonik özelliği nedeniyle, Ps. aeruginosa'nın dış duvarındaki komşu lipopolisakkarid molekülleri arasında çapraz köprü (cross–bridge) oluşturan divalent katyonların yerine geçerek membranın permeabilitesini artırırlar; böylece hem kendileri etkili olurlar hem de birlikte verilen ve tek başına Ps. aeruginosa'ya sokulmadıkları için yeterli derecede etkili olamayan beta–laktam antibiyotiklerin **antipsödomonal etkinliğini** artırırlar. **Mycobacterium tuberculosis,** aminoglikozidlere oldukça duyarlıdır. **Ps. aeruginosa'ya karşı etkili olan aminoglikozidler, tobramisin, amikasin** ve **gentamisindir.** Anaerobik bakterilerde, aminoglikozidlerin bakteri hücresi içine taşınması mümkün olmadığından, yukarıda değinildiği gibi onlara karşı etkisizdirler.

Staph. aureus ve epidermidis gibi gram–pozitif kokuslar, aminoglikozidlere duyarlıdırlar. Fakat aynı gruptan olan grup A beta–hemolitik streptokoklar, Strep. pneumoniae, Strep. viridans ve enterokoklar genellikle rezistans gösterirler. **Penisilinlerle sinerjistik etkileşme** gösterdiklerinden onlarla kombine olarak Strep. viridans veya enterokoklara bağlı infektif endokarditlerin profilaksi ve tedavisi için kullanılabilirler. Aynı bakterilere karşı **vankomisin** ile de sinerjistik etkileşme gösterirler. Bu etkileşmelerin ana nedeni, penisilinlerin ve vankomisin'in hücre duvarının oluşumunu bozmaları ve böylece bakteri hücre çeperinin aminoglikozidlere permeabilitesini artırmalarıdır.

Gerçekte bir aminosiklitol türevi olan **spektinomisin,** diğer aminoglikozidlerden farklı olarak Neisseria gonorrhoeae'ye karşı etkilidir ve sadece, penisiline–rezistan suşlara bağlı gonorenin tedavisinde kullanılabilir.

Aminoglikozid antibiyotiklerin çeşitli türlerinin duyarlı bakteriler üzerindeki **etkinlikleri nicel olarak farklılık gösterir.** Bu nedenle **in vitro minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)** değerlerine veya plazmadaki terapötik doruk konsantrasyonlarına göre **iki gruba ayrılabilirler:** (i) MİK'leri 0.1–1 μg/ml veya plazmada terapötik doruk konsantrasyonları 4–10 μg/ml arasında olanlar: Bunlar gentamisin, tobramisin ve netilmisin'dir. (ii) MİK'leri 1–16 μg/ml veya terapötik doruk konsantrasyonları 10–30 μg/ml arasında olanlar: Bunlar, streptomisin, kanamisin, amikasindir. Bu konsantrasyon aralıkları içinde bazı üyelerin belirli bakterilere karşı etkinlikleri diğerlerininkinden fazla olabilir. Örneğin **tobramisin**'in Pseudomonas aeruginosa'ya karşı etki gücü diğer aminoglikozidlerinkinden biraz fazladır; fakat Enterobacteriaceae türlerine karşı bu ilaç **gentamisin**'e oranla biraz daha zayıf etkinlik gösterir. **Streptomisin** Mycobacterium tuberculosis, Brucella ve Yersinia'lara karşı diğer aminoglikozidlere göre daha etkilidir; klinikte kullanım alanı kısıtlıdır.

Rezistans: Aminoglikozid antibiyotikler grubundaki üyelere karşı, bakteriler **çapraz–rezistans** ilişkisi gösterirler. Ancak aşağıda açıklanan nedenlerle bu ilişki tam değildir yani bir veya birkaç aminoglikozide rezistan olan bir bakteri diğerlerine duyarlı olabilir. Bu durum özellikle Enterobacteriaceae grubu bakteriler için geçerlidir. Örneğin bu grup içindeki streptomisine rezistan olan bir bakteri, gentamisin'e duyarlı olabilir; bunun tersi daha kısıtlı ölçüde de olsa doğru olabilir. Diğer üyelere rezistan olan bakteri suşları genellikle **amikasine duyarlıdırlar;** bu tersinden söylenilirse, amikasine rezistan olan suşlar genellikle diğer aminoglikozidlerin hepsine de rezistandırlar.

Bakterilerde aminoglikozidlere karşı rezistans oluşması başlıca üç **mekanizma ile olur:**

(i) En yaygın görülen mekanizma, özel bir rezistans plazmidinin bakteri hücresi içine girmesi sonucu bakteride belirli **aminoglikozid türlerini inaktive eden enzim çeşitlerinin** üretilmeye başlanması ve periplazmik aralığa ve sitoplazmaya salgılanmasıdır. Bu plazmidler ribozomlarda, söz konusu enzimlerin sentezini sağlayan genetik kodu taşırlar ve sadece aynı türden bakteri bireyleri arasında değil, fakat ayrıca farklı türden bireyler arasında da geçiş gösterirler. Salgılanan enzimler, aminoglikozidleri hidroksil veya amino grupları üzerinden ya **adenillemek** veya **asetillemek** ya da **fosforile etmek** suretiyle inaktive ederler. Sayılan işlemleri yapan **enzimlerin herbirinin,** etkilediği grubun aminoglikozid molekülündeki konumuna (konum numarasına) göre değişen **farklı tipleri vardır.** Şimdiye kadar, aminoglikozidleri inaktive ederek rezistans oluşmasından sorumlu 20'den fazla enzim belirlenmiştir. Belirli bir enzim tipi aminoglikozid antibiyotiklerden bazılarını inaktive ettiği halde, diğerlerini edemez. Bu olay, yukarıda değinilen çapraz–rezistansın tam olmayışını açıklayan en önemli nedendir. Gerçekte aynı tip enzimler tarafından inaktive edilen aminoglikozidlere karşı bakteriler tam bir çapraz–rezistans gösterirler. Gentamisin kısmen farklı tipte olan 7 çeşit enzimle inaktive edilir. Amikasin'in molekülünde **enzime duyarlı gruplar** çok azaltılmıştır; şöyle ki bu madde sadece 2 tip enzimle inaktive edilir; dolayısıyla, diğer üyelerin çoğunu inaktive eden enzim tipleri amikasine dokunmazlar. Bu nedenledir ki diğer üyelerin hepsine rezistan olan bir bakteri suşu amikasine duyarlı olabilir.

(ii) Rezistans, bakteri **sitoplazma membramında** aminoglikozidin hücre içine taşınmasını sağlayan özel **aktif transport mekanizmasının** (permeabilitenin) bozulmasına bağlı olabilir. Bu takdirde ilaç molekülleri, sitoplazma içindeki etki yerine (ribozomlara), yeterli miktarda ulaşamayacakları için antibakteriyel etki azalır veya kaybolur. Pseudomonas aeruginosa'da aminoglikozidlere rezistans oluşması sıklıkla bu mekanizma ile olur; aynı olay Enterobacteriaceae grubu bakteri türlerinde rezistans oluşmasında da kısmen rol oynar. Aktif transportun azalması bazen sadece belirli bir aminoglikozid ilaç için geçerli olur. O takdirde bakteri diğer aminoglikozidlere duyarlı kalır; ama çoğu zaman diğer aminoglikozidlerin çoğunun veya hepsinin transportu da bozulur. Streptomisine karşı rezistans oluşmasında bu mekanizmanın rolü pek yoktur.

(iii) Rezistans oluşması mekanizmalarından üçüncüsü, **kromozomal mutasyon** sonucu bakterilerin 30S ribozomal alt–birimlerinde **aminoglikozid moleküllerini bağlayan noktanın ilaca karşı afinitesinin kaybolmasıdır.** Bu mekanizma **sadece streptomisin'e karşı rezistans oluşmasında** rol oynar ve streptomisin'e karşı, idrar yolu infeksiyonlarının veya tüberkülozun tedavisi sırasında çabuk oluşan tek–aşamalı rezistans olayından sorumludur.

Rezistans, gram–negatif basillerin **dış duvarındaki porin kanallarından** ilacın içeri (periplazmik aralığa) geçişinin azalmasına bağlı olabilir. Ancak bu mekanizma klinik yönden önemsizdir.

Farmakokinetik özellikleri: Girişte açıklanan fizikokimyasal özellikleri nedeniyle aminoglikozidler mide–barsak kanalından pek **absorbe edilmezler.** Bundan dolayı sistemik etki elde etmek için ağız yolundan kullanılamazlar. Barsak florasını azaltmak için ağızdan yinelenerek verildiklerinde, ancak hastada böbrek yetmezliği varsa, az az absorbe edilen ilaç, zamanla plazmada toksik düzeye erişecek kadar birikebilir. İnflamatuvar kolon hastalıkları ve karaciğer yetmezliği de, aminoglikozidlerin barsaktan absorpsiyonunu artırarak, uzun süreli kullanılışta birikmeye neden olabilir. Ameliyat sırasında periton veya plevra lavajı için kullanılmaları sırasında serozal membranlardan kolay absorbe edildikleri saptanmıştır. Yanık, yaralanmış veya ülser oluşmuş cilt bölgelerine ve eklem boşluğuna lokal uygulandıklarında da sistemik toksik belirti yapacak kadar fazla oranda absorbe edilebilirler.

Plazmada proteinlere ya hiç bağlanmazlar (gentamisin, kanamisin ve tobramisin gibi) ya da % 30'dan düşük bir oranda bağlanırlar (streptomisin gibi).

Moleküllerinin fizikokimyasal özelliği nedeniyle esas olarak sadece **ekstraselüler sıvıda dağılırlar.** Kan–beyin, kan–BOS ve kan–göz engellerini çok az geçerler (**BOS'taki konsantrasyon** plazmadakinin %10'u kadardır). BOS'a geçiş, menenjlerin iltihabı halinde biraz artsa bile yetersizdir. İç kulağın endolenf ve perilenfinde tedavi boyunca artan miktarda toplanırlar; bu durum sözü edilen sıvılara sokulmalarının hızlı, fakat oradan kana dönüşlerinin yavaş olması ile ilgilidir. Bu özellik **ototoksik** (iç kulak üzerindeki) **etkilerinin** oluşmasında rol oynar. Tek dozdan sonra endolenf ve perilenfte kalma süreleri plazmadakinden yaklaşık 5 kez daha uzundur. Sinovyal sıvı ve plevral sıvıya terapötik konsantrasyon oluşturacak şekilde geçerler. Fötal dolaşıma ise görece düşük bir oranda geçerler; fakat streptomisin ve tobramisinin, fötusta iç kulak hasarı yaptığı görülmüştür.

Böbrek korteksinde, plazmadakinin 10–50 katı bir konsantrasyonda birikirler. Bu eğilimlerinin derecesi ile nefrotoksik etki güçleri arasında genellikle bir korrelasyon bulunur. En fazla biriken neomisin, en az biriken ise streptomisindir.

Yağ dokusuna pek girmezler; bu nedenle ağır hastalarda tedaviye başlarken mg/kg hesabıyla verilecek **yükleme dozları** ve aşağıda değinilen günde tek dozluk uygulama için kullanılacak **idame dozları, ideal vücut ağırlığına (İVA) göre hesaplanmalıdır.** İdeal vücut ağırlığı, boyu hesaba katarak hesaplanır ve erkeklerde ve kadınlarda farklıdır:

İVA (erkek) = 50 kg + 0.905 (boy, cm–152.4)

İVA (kadın) = 45 kg + 0.905 (boy, cm–152.4)

Ancak vücut ağırlığı (VA), boyuna göre bulunan İVA'nın %30'undan daha fazla olan **aşırı şişman kimselerde** yağ dokusuna göre artırımı öngören, kişinin **"dozlam ağırlığı" (DA)** aşağıdaki formüle göre bulunarak mg/kg üzerinden doz hesaplanır.

DA=İVA + 0.4 (gerçek VA, kg–İVA, kg)

Günlük idame dozunun saptanmasında ise, bu ilaçların aşağıda açıklandığı gibi **değişmeden böbrekten atılmaları** nedeniyle, hastanın serum kreatinin düzeyi ölçüldükten sonra 6. Konunun sonunda gösterilen formülle önce hastanın **kreatinin klerensi (KL_{kr})** bulunur. Bulunan değerin, *KL_{kr}'yi normal kimsedeki değerin yüzdesi olarak verdiği* kabul edilir. Normal idame dozunun **bu yüzdeye göre azaltılması** suretiyle idame dozu hesaplanabilir. Örneğin KL_{kr} 45 ml/dak bulunmuşsa hastanın KL_{kr}'si normalin %45'i olarak kabul edilir. Bu durumda mg/kg hesabıyla bulunan günlük idame dozu, normal idame dozunu 0.45 ile çarparak saptanabilir.

Eliminasyonları, üyeler arasında fazla bir oranda değişmeksizin esas olarak **böbreklerden glomerüler filtrasyonla itrah** suretiyle olur. Renal klerensleri 80–90 ml/dak'tır. İdrardaki konsantrasyonları plazmadakinin 100 katına kadar çıkabilir. Böbrek fonksiyonları normal olan kimselerde **çeşitli aminoglikozid antibiyotiklerin elimi-**

TABLO 22.1

Aminoglikozidlerin dozlamları ve bu dozlamlarla oluşan doruk plazma konsantrasyonları[1]

İlaç	Veriliş yolu	Yükleme dozu (mg/kg)[2]	Günlük idame dozu (böbrek fonksiyonu normal)	Serum konsantrasyonu (µg/ml) Doruk[3]	Çukur
Gentamisin	i.v.[4] veya i.m.	1.5–2	3-5 mg/kg, üçe bölünerek 8 saatte bir [5]	4–6	1–2
Tobramisin	i.v.[4] veya i.m.	1.5–2	Gentamisininki gibi	4–6	1–2
Netilmisin	i.v.[4] veya i.m.	1.5–2	Gentamisininki gibi	4–6	1–2
Amikasin	i.v.[4] veya i.m.	7.5–15	15 mg/kg, ikiye bölünerek 12 saatte bir	20–30	5–10
Streptomisin	i.m.		15-25 mg/kg, ikiye bölünerek 12 saatte bir[6]	20–40	5>

1. Edson ve Keys, 1983'den alınmıştır.
2. Yükleme dozu, durumu kritik hastalarda etkiyi hızlandırmak için tedaviye başlarken gereklidir; hastanın ideal vücut ağırlığına göre metin içinde belirtildiği gibi ayarlanır. **Diğer durumlarda gerekmez.**
3. İntramüsküler injeksiyondan 1 saat sonra veya 30 dakikalık i.v. infüzyon süresinin sonunda oluşan konsantrasyondur.
4. Yavaş i.v. injeksiyon ya da infüzyon şeklinde
5. Bağımlılık yapıcı ilaçları i.v. kullananlarda olan Ps. aeruginosa endokarditinde 8 mg/kg'a çıkılabilir; ancak toksisite riski artar.
6. Günlük doz 2 g'ı geçmemelidir.

nasyon yarılanma ömürleri yaklaşık olarak aynı değerdedir (2–3 saat) Vücutta kalış süreleri uzun olmamakla beraber, **postantibiyotik etkilerinin uzun olması** nedeniyle, ağır olmayan infeksiyonlarda bile aminoglikozidler günde tek dozla bile etkili olabilirler.

Aminoglikozidlerin tavsiye edilen dozlamları ve bu dozlamlarla oluşan doruk ve çukur (deyim için bkz. 7. Konu) plazma konsantrasyonları Tablo 22.1'de gösterilmiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, yetmezliğin derecesi ile orantılı bir şekilde yarılanma ömürleri uzar. Bu nedenle böyle olgularda **dozları ayarlanmalıdır.** Dozun ayarlanması, yukarıda belirtilen yaş, cinsiyet, kreatinin klerensi ve vücut ağırlığı gibi faktörleri toplu olarak dikkate alan **belirli formüllere veya nomogramlara** göre yapılabilir. Yaşlı hastalarda da böbrek fonksiyonlarının doğal olarak azalması nedeniyle aminoglikozidlerin yarılanma ömürleri uzar. Yenidoğanlarda ve 6 aylığa kadar olan bebeklerde de yarılanma ömürleri artmıştır.

Streptomisin hariç diğer aminoglikozidler karaciğerden **safra içine geçmezler;** eliminasyon hızları karaciğer veya safra hastalıklarında azalma göstermez.

Aminoglikozidlerin toksik doz/terapötik doz oranları düşük olduğundan **dozlarının dikkatli bir şekilde saptanması,** sadece böbrek yetmezliği olgularında değil, genellikle **bütün hastalarda gereklidir.** Olanak varsa ilacın **plazmadaki konsantrasyonu ölçülüp izlenmelidir.**

Hemodiyaliz ve periton diyalizi aminoglikozidleri vücuttan önemli ölçüde uzaklaştırır. Hemodiyaliz seanslarından sonra, kaybolan ilaç yerine yükleme dozunun yarısının verilmesi tavsiye edilir. Böyle hastalarda plazma ilaç konsantrasyonu özellikle ölçülmeli ve izlenmelidir.

KULLANILIŞ

Aminoglikozidler **terapötik indekslerinin darlığı** ve **toksik etkilerinin** (nefrotoksik ve ototoksik etkiler gibi) ciddi niteliği nedeniyle, genellikle daha az toksik diğer antibiyotiklere yanıt vermeyen ağır ve/veya komplikasyonlu infeksiyonların tedavisi için kullanılırlar. Kullanılış yerlerinden bazılarında, **belirli aminoglikozid türleri tercih edilir.**

Günde tek doz şeklinde uygulama: Aminoglikozid antibiyotikler eskidenberi genellikle, günlük dozlarını üçe bölmek suretiyle 8 saat ara ile verilir (Tablo 22.1); günlük doz bazen ikiye de bölünür. Ancak, **günde tek doz uygulaması** giderek yerleşmiştir. Bu uygulama en azından, günde 3 dozda yapılan standart uygulama kadar etkili, daha az toksik ve daha düşük maliyetlidir. Günlük doz halen standardize edilmemiş olmakla beraber, gentamisin, tobramisin ve netilmisin için 4–7 mg/kg ve amikasin için 15 mg/kg'dır. **Böbrek hastalarında** doz, Tablo 22.2 de gösterildiği gibi ayarlanmalıdır. Ancak aşağıdaki durumlarda standart **günde 3 dozluk uygulama** yapılması gerekir: (i) enterokokal endokardit, (ii) gebeler ve çocuklar, (iii) ağır böbrek yetmezliği olanlar (KL_{kr}<30 ml/dak), (iv) nötropenili hastalar (aminoglikozid bir beta–faktam antibiyotik ile kombine ediliyorsa günde tek dozluk uygulama yapılabilir) ve (v) Ağır Ps. aeruginosa infeksiyonları (idrar yoluna kısıtlı olanlar dışında).

Günde tek dozluk uygulamanın **gerekçe ve yararları şunlardır:** (i) Aminoglikozidlerin bakterisid etkisi, konsantrasyona (doza) bağımlıdır; bir kezde daha yüksek dozda verilmeleri daha yüksek konsantrasyon ve daha hızlı gelişen bakterisid etki yapar. Plazmadaki konsantrasyonun MİK'in üstünde kalması bu durumda, günde 3 kezlik uygulamadaki toplam süreye göre daha uzun olur. (ii) Postantibiyotik etkileri (bkz. 16. Konu) uzundur. Bu nedenle konsantrasyonları MİK'in altına düştüğü sırada bile etkileri, görece uzun sürer. (iii) Günde tek doz verilmeleri halinde plazma konsantrasyonu günün büyük kısmı boyunca görece düşük kalır; böylece böbrek korteksi ve iç kulakta birikmeleri önemsiz derecede olur. Sonuçta bu yerlerle ilgili ciddi toksik etki potansiyelleri azalır, daha güvenli olurlar. (iv) Verilişi ve serum düzeylerinin izlenmesi daha seyrek yapıldığı için tedavi maliyeti düşer, hasta daha az rahatsız edilir ve ayaktan tedavi kolaylaşır.

Başlıca kullanılış yerleri: 1. En önemli kullanılış yerleri, **gram–negatif bakterilere bağlı** olarak **karın–içi veya pelvis–içi organlarda, akciğerlerde, kemik** ve **yumuşak dokularda gelişen infeksiyonların** veya **komplikasyonlu idrar yolu infeksiyonlarımn** ve bütün bu infeksiyonlar sırasında ortaya çıkabilen **bakteremilerin** tedavisidir. Bu indikasyonlarda i.v. veya i.m. uygulama yapılır ve **rutin olarak gentamisin kullanılır.** Aynı indikasyonlarda, etken gentamisine rezistan ise daha pahalı ilaçlar olan tobramisin, amikasin, netilmisin ve sisomisin de kullanılabilir. Amikasin; gentamisin ve diğer aminoglikozidlere rezistan suşları da etkilediği için görece en geniş spektrumlu aminoglikoziddir, fakat intrinsik antibakteriyel etkinliği onlara göre düşüktür. Bu nedenle gentamisine–duyarlı gram–negatif bakteri infeksiyonlarında gentamisin'e tercih edilmez. **Tobramisin** Pseudomonas aeruginosa'ya karşı diğer-

TABLO 22.2

Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda günlük tek doz uygulamasında doz ayarlama[1]

Hesaplanan/tahmin edilen kreatinin klerensi	Doz (mg/kg)		Doz aralığı
(ml/dak)	Gentamisin ve tobramisin	Amikasin	(saat)
80<	5.0 (7 mg'a çıkılabilir)	15.0	24
60–79	4.0	12.0	24
50	3.5	7.5	24
40	2.5	4.0	24
30>	Günde azaltılmış 3 dozluk uygulama yap.		

1. Edson ve Terrell, 1999'dan yararlanılarak hazırlanmıştır. Vücut ağırlığına göre dozun hesaplanmasının, metinde gösterilen formüllere göre bulunan **ideal ağırlık** veya **dozlam ağırlığı** dikkate alınarak yapılması tavsiye edilir.

lerinden daha güçlü etki yapar; gentamisine göre daha az nefrotoksiktir. **Netilmisin** de gentamisinden daha az nefrotoksiktir ve olasılıkla ototoksisitesi de daha azdır; gentamisine rezistan gram-negatif bakteri infeksiyonlarında kullanılır, Pseudomonas'a gentamisinden daha az etkilidir. **Kanamisin**'in, gentamisin'e veya diğer aminoglikozidlere herhangi bir üstünlüğü yoktur.

2. **Pseudomonas infeksiyonlarında** genellikle **tobramisin** veya gentamisin bir antipsödomonal penisilin ile birlikte kullanılır. Gentamisine-rezistan gram-negatif bakteriler özellikle hastane ortamında görüldükleri için amikasin, esas olarak hastanelerde, **hastane infeksiyonlarının tedavisinde** kullanılır. Gentamisin anaerob bakterilere etkili olmadığından, **hastalık etkeni belirlenmemiş ağır septisemilerde** gentamisin, **antianaerobik etkili bir penisilin veya sefalosporin** ile birlikte kullanılır; bu kombinasyona metronidazol veya diğer bir **nitroimidazol** türevi **anti-anaerobik ilaç** ilave edilebilir.

3. Gentamisin'in diğer kullanılış yerlerinden özellik arzeden ikisi, **gram – negatif bakteri menenjitlerinde** intratekal olarak kullanılması ve **immünosüpresyonlu (nötropenik) hastalardaki gram-negatif septisemilerinde** kullanılmasıdır. Streptomisin tek başına veya bir tetrasiklinle kombine edilerek **vebanın tedavisinde** kullanılır. Streptomisin tek veya bir tetrasiklinle kombine edilerek **tularemi tedavisinde** ve doksisiklin veya duruma göre ko-trimoksazol ile kombine edilerek **bruselloz tedavisinde** kullanılır. Bazı ülkelerde streptomisinin indikasyonu tüberküloz tedavisi ile kısıtlanmıştır.

4. **Spektinomisin,** penisilinaz salgılaması nedeniyle **penisiline-rezistan N. gonorrhoeae** suşlarının yaptığı gonorenin tedavisinde i.m. yoldan 2-4 g'lık tek doz halinde kullanılır.

5. Strep. viridans, enterokoklar veya stafilokokların yaptığı **infektif endokarditin tedavisinde** gentamisin, yüksek dozda parenteral ampisilin veya penisilin G ile kombine olarak kullanılır. Bu kullanılış yerinde eskiden streptomisin kullanılırdı. Sözkonusu kombinasyon bakteriyoloji yönünden negatif gözüken klinik endokardit olgularının tedavisi için de tavsiye edilir. Risk faktörü bulunan hastalarda infektif endokardit profilaksisi için" "i.v. (daha sonra oral) amoksisilin + i.v. gentamisin" kombinasyonu kullanılır. Etkeni Gram-pozitif bir basil olduğu takdirde **menenjit** ve **bakteremide** penisilin G veya ampisiline ilave olarak gentamisin kullanılır.

6. Streptomisin; izoniazid, pirazinamid ve etambutol ile birlikte **tüberküloz tedavisinde** kullanılabilir. Ancak tüberküloz tedavisinde artık, üçlü veya dörtlü kombinasyonlarda streptomisin'in yerine, diğer ilaçlar gibi ağızdan uygulanabilen **rifampisin** tercih edilmektedir. Streptomisinin tüberküloz tedavisindeki yerine 28. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

7. **Profilaksi amacıyla kullanılış:** Neomisin ağız yolundan eritromisin ile kombine edilerek kolorektal cerrahi girişimlerden önce **barsak florasının azaltılması** için kullanılır. Bu etkisi nedeniyle aynı ilaç, **hepatik ensefalopati olgularında** barsakta flora tarafından amonyak yapımını azaltarak hepatik komayı önlemek için ağızdan verilir (en fazla 14 gün). Ayrıca çeşitli aminoglikozidler, özellikle gentamisin, mide-barsak, ortopedi ve kalp ameliyatlarından önce **yara infeksiyonunu önlemek için** profilaktik olarak kullanılırlar. Profilaksi amacıyla yapılan uygulamalar **perioperatif nitelikte** (ameliyat zamanının biraz öncesinden biraz sonrasına kadar olan sürede uygulanacak şekilde) **ve kısa** olmalıdır; çoğu zaman tek doz i.v. gentamisin verilir. Alternatifi genellikle i.v. sefuroksimdir. Gastrointestinal kanaldaki cerrahi girişimlerde i.v. metronidazol da eklenir.

8. Tedavi veya profilaksi amacıyla **lokal kullanılış:** Dış kulak yolu ve konjonktivadaki yüzeyel infeksiyonların tedavisi için gentamisin veya neomisin **merhem veya solüsyon (damla)** şeklinde kullanılır. Ağır yanıklarda infeksiyonun önlenmesi veya tedavisi için lokal gentamisin kullanılmıştır; fakat infeksiyon etkeni olan Pseudomonas aeruginosa ve diğer gram-negatif bakterilerde çok çabuk ve ileri derecede rezistans geliştiği için gentamisin'in bu amaçla lokal kullanılması **tavsiye edilmez.** Ciltteki primer veya sekonder yüzeyel stafilokok infeksiyonlarında kullanılmak üzere gentamisin'in krem veya pomad şeklindeki müstahzarları çıkarılmıştır. İmpetigoda etken stafilokoklar yanında streptokoklar da olabilir; aminoglikozidler streptokoklara pek etkili olmadıklarından bu indikasyonda başarısız olabilirler. Klorheksidin gibi antiseptik maddelerle kombine olarak, **nazal stafilokok portörlüğünün** tedavisi amacıyla neomisin merhemi, nazal vestibüle lokal uygulanabilir.

Kalıcı mesane kateteri konulmuş hastalarda mesane infeksiyonunu önlemek veya kökünü kazımak için fizyolojik salin içindeki, polimiksin katılmış neomisin solüsyonu ile sürekli **mesane yıkaması (irrigasyonu)** yapılabilir.

Gentamisin gibi sistemik infeksiyonların tedavisinde sık kullanılan değerli bir ilaç, cilt, göz veya dış kulak yolundaki infeksiyonlarda damla veya merhem şeklinde lokal kullanılırsa da böyle bir kullanılışla bakterilerde rezistans oluşmasının teşvik edilmesi genelde sakıncalı bir yaklaşımdır; çapraz-rezistans oluşması nedeniyle neomisin kullanılması da aynı sakıncayı gösterebilir. Bu durumlarda, hiç sistemik kullanılmayan veya görece seyrek kullanılan **basitrasin ve polimiksin B sülfat** gibi aminoglikozid-dışı antibiyotiklerin veya **kliokinol** ya da **klorheksidin ve benzeri antiseptik maddelerin** lokal uygulanması, sözkonusu sakıncayı ortadan kaldırır.

Aminoglikozidlerin kombine kullanılması: Aminoglikozid antibiyotikler, ağır infeksiyonların tedavisinde **aşağıdaki amaçlarla,** sık olarak, diğer bir antibiyotikle kombinasyon halinde kullanılırlar: i) sinerjistik etkileşme nedeniyle güçlü antibakteriyel etki oluşturmak, ii) bakterilerde rezistans gelişmesini önlemek ve iii) antibakteriyel spektrumu genişletmek.

Görece **sık kullanılan kombinasyon şekilleri** şunlardır:

(i) **Antipsödomonal penisilin (mezlosilin vb.) + antipsödomonal aminoglikozid (ekseriya gentamisin) kombinasyonu:** Sistemik Pseudomonas aeruginosa infeksiyonlarında kullanılır. Penisilinler ile aminoglikozidler birleşip inaktif kompleks yaptıklarından, injeksiyondan önce injeksiyonluk solüsyon hazırlanırken **aynı solüsyon içine konulmamalıdırlar;** ayrıca böbrek yetmezliği olgularında oluşabilen yüksek kan konsantrasyonlarında aynı etkileşme **vücut sıvılarında da meydana gelebilir.** Amikasin ve netilmisin, bu tür etkileşmeye, gentamisin ve tob-

ramisinden daha az elverişlidir. Ps. aeruginosa'ya bağlı idrar yolu infeksiyonlarında tek başlarına kullanılabilirler.

(ii) **Antipsödomonal sefalosporin + aminoglikozid kombinasyonu: İmmünosüpresyonlu nötropenik hastada oluşan** ağır infeksiyonların ampirik tedavisi için kullanılır. Bu amaçla, rezistans sorunu en az olan amikasin tercih edilir. Sefalosporinlerin, aminoglikozidlerin nefrotoksik etkinliğini artırabilecekleri hatırda tutulmalıdır.

(iii) **Penisilin G veya ampisilin + gentamisin kombinasyonu:** Yukarıdaki bölümde belirtildiği gibi infektif endokarditin tedavi veya profilaksisi için kullanılır.

(iv) **"Penisilinaza–dayanıklı penisilin + aminoglikozid" veya "sefalosporin + aminoglikozid (gentamisin, tobramisin veya amikasin)" kombinasyonları:** Bunlardan ilki **ağır stafilokok infeksiyonlarının** ve ikincisi ağır Klebsiella infeksiyonlarının veya ampirik olarak **nozokomiyal pnömoninin** tedavisinde kullanılır.

(v) **Anti – anaerobik ilaç** (klindamisin, kloramfenikol, sefoksitin, metronidazol, doksisiklin veya tikarsilin) **+ aminoglikozid** (gentamisin vb.) **kombinasyonu: Karın–içi veya pelvis–içi infeksiyonların tedavisi için** veya **"kirli" kolorektal, safra yolu ya da jenitoüriner cerrahi girişimlerden** önce profilaksi için kullanılır.

(vi) **Ampisilin + aminoglikozid** (gentamisin vb.) **kombinasyonu:** Geniş bakterisid spektrum oluşturduğundan **karma bakterilerden ileri gelen ağır infeksiyonların** (neonatal menenjit ve safra yolu infeksiyonu gibi) **ampirik tedavisi** için kullanılır.

(vii) **Oral eritromisin + oral neomisin kombinasyonu:** Kolorektal cerrahi girişimden önce profilaksi amacıyla kullanılır.

(viii) **Tetrasiklin + streptomisin veya gentamisin kombinasyonu: Bruselloz** ve **veba** tedavisinde kullanılır.

AMİNOGLİKOZİD İLAÇ TÜRLERİ

Gentamisin: Micromonospora purpurea'dan elde edilir. Gerçekte yapıca birbirine çok benzeyen üç gentamisin türünün (gentamisin C_1, C_{1a} ve C_2) karışımından ibarettir. Kitlesine göre, streptomisin, kanamisin ve amikasin'den güçlüdür. Aminoglikozid ilaçlar içinde, amikasinden sonra, spektrumu en geniş ve antibakteriyel etki gücü en yüksek olanıdır. Kullanılış yerleri yukarıda belirtilmiştir. Hemolitik streptokoklar ve pnömokoklar üzerindeki etkinliği yetersizdir. Plazma proteinlerine hemen hemen hiç bağlanmaz.

Kanda yaklaşık % 10 oranında alyuvarlara bağlanır; bu nedenle anemik hastalarda kandaki serbest gentamisin konsantrasyonu biraz daha yüksek olur. Vücutta biyotransformasyona uğramadan böbreklerden itrah edilir ve idrarda serumdakinden 10 – 100 kez daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Duyarlı bakterilerde rezistans gelişmesi, streptomisine karşı olduğundan daha yavaş ve daha küçük derecededir. Diğer aminoglikozidlere (amikasin hariç) rezistan olan bakteri suşlarına gentamisin etkili olabilir. Ancak bunun tersi, çoğu kez doğru değildir yani gentamisine–rezistan bakteriler, amikasin hariç diğer aminoglikozidler tarafından pek etkilenmezler.

Gentamisin mutad olarak **çoklu (günde 3 kez) günlük doz uygulamasında** 1–2 mg/kg dozunda 8 saatte bir (günde 3 kez) i.m. veya i.v. injeksiyon suretiyle kullanılır. İdrar yolu infeksiyonlarında daha ufak dozlarda (0.3–1 mg/kg) etkili olabilir. **Günde tek doz uygulamasında** günde bir kez intravenöz infüzyonla **başlangıçta** 5-7 mg/kg verilir. **Daha sonraki dozlar** serum düzeyine göre ayarlanabilir. Tedavi süresi **mümkünse 7 günü geçmemelidir.** Toksisitesinin fazlalığı ve terapötik indeksinin düşük olması nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda dozunun ayarlanması ve mümkünse serumdaki düzeyinin izlenmesi gerekir. Tanı konulmamış **ciddi infeksiyonlarda ampirik olarak kullanılacaksa** bir penisilin ve/veya metronidazolla birlikte kullanılmalıdır. Gerekirse menenjit ve benzeri durumlarda uzman tavsiyesiyle günde 1 mg (en fazla 5 mg) **intratekal** injekte edilir. **Lokal uygulama**ya özgü %0.3'lük oftalmik (göz) solüsyonu veya merhemi ve kulak damlası ve %0.1'lik cilt merhemi veya kremi vardır. Bu yerlerde oluşan duyarlı bakterilerin yaptığı **yüzeyel infeksiyonların tedavisinde** lokal olarak kullanılır.

Streptomisin: İlk bulunan aminoglikozid türevidir. Streptomyces griseus'tan elde edilir. Gram–negatif enterik basillere karşı etkinliği daha sonra bulunan aminoglikozidlere göre düşüktür.

Tüberküloz tedavisinde kullanılışına 28. Konuda değinilmiştir. Rifampisin, pirazinamid ve etambutol gibi oral yoldan alman yeni ilaçların çıkmasıyla bu kullanılış yerinde önemini kısmen kaybetmiştir. Tüberküloz menenjit olgularında intratekal olarak kullanılır. Diğer kemoterapötiklerle (genellikle tetrasiklinlerle) birlikte bruselloz, veba ve tularemi gibi infeksiyonlarda kullanılır. E. coli'ye bağlı idrar yolu infeksiyonlarında kullanılabilir. Bu indikasyonda idrarın pH'sinin 8'in üstüne çıkarılması etkinliğini artırır; bu amaçla üç saatte bir 500 mg sodyum bikarbonat veya aynı miktar sodyum sitrat ağızdan verilir. Antipsödomonal etkisi zayıftır; **antipsödomonal bir aminoglikozid sayılmaz.**

İzleme, yapıldığında günde çoklu doz uygulamasında her bir uygulamadan 1 saat sonraki konsantrasyon (doruk konsantrasyon) 5-10 mg/litre ve çukur (uygulamadan hemen önceki) konsantrasyon 2 mg/litre'den az olmalıdır. Günde tek doz uygulamadaki serum düzeyleri için kılavuzlara bakılır.

Tüberküloz dışında kalan infeksiyonlarda günde 15–25 mg/kg dozunda i.m. kullanılır. Bu doz ikiye bölünerek 12 saatte bir uygulanır. İlk 7–10 günlük uygulamadan sonra günlük doz 1 g'a düşürülür. Çocuklarda ve bebeklerde günlük doz 20–40 mg/kg'dır.

Ototoksik etkisi (özellikle denge organı üzerinde) belirgindir. Nefrotoksik etkisi diğer aminoglikozidlere oranla zayıftır.

Tobramisin: Antibakteriyel etkisinin özellikleri ve diğer bakımlardan **gentamisine çok benzer.** Ona göre üstünlüğü, Pseudomonas aeruginosa'ya karşı genellikle daha fazla etkinlik göstermesidir; esas olarak bu bakteriye bağlı infeksiyonlarda kullanılır. Deney hayvanlarında ototoksik ve nefrotoksik etkileri gentamisininkine göre zayıf bulunmuştur. İnsanlarda nefrotoksik etkisi gentamisininkine göre daha düşüktür; fakat ototoksik etkileri arasında fark yoktur.

Gentamisine rezistan bakteri infeksiyonlarında kullanılır ve sekiz saatte bir 1–1.5 mg/kg dozunda i.m. veya i.v.

injeksiyon ya da i.v. infüzyonla uygulanır. İdrar yolu infeksiyonlarında günde tek doz 2-3 mg/kg i.m. verilir. Streptomisin gibi bu ilaca karşı da çabuk rezistans oluşabilir.

Amikasin: Aminoglikozidler arasında yarı–sentetik olarak yapılan ilk türevdir. Doğal bir ilaç olan kanamisin A'dan asilleme suretiyle elde edilir. Yapısı ile ilgili bu özelliği nedeniyle; gentamisin, kanamisin ve tobramisin gibi doğal aminoglikozidleri inaktive eden bakteriyel enzimlere dayanıklıdır ve bundan dolayı **en geniş spektrumlu aminoglikozid**dir. Bu üstünlüğünü koruyabilmesi için hastanelerde kullanılması ve ancak gentamisin tarafından etkilenmeyen rezistan bakterilerin yaptığı infeksiyonlar için **rezerv antibiyotik** olarak saklanılması tavsiye edilir.

Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri yönünden kanamisin ile amikasin arasında yakın bir benzerlik vardır. Kanamisin gibi amikasin de iç kulakta özellikle işitme fonksiyonunu bozar. Gentamisin derecesinde nefrotoksik ve ototoksik etki gösterir. Gentamisin ve tobramisinden farklı olarak, amikasin böbrek yetmezliği olgularında kanda penisilinlerle birleşmek suretiyle inaktive edilmez.

Günde 15 mg/kg dozunda (ağır infeksiyonlarda 22.5 mg/kg) i.m. veya yavaş i.v. verilir. Bu doz üçe veya ikiye bölünerek 8 veya 12 saatte bir uygulanır.

Amikamisin ve tobramisin günlük tek doz şeklinde de i.v. infüzyonla verilebilir.

Netilmisin: Yarı–sentetik bir aminoglikozid antibiyotiktir. Amikasin gibi, bakterilerin salgıladığı inaktive edici enzimlerin çoğuna karşı dayanıklıdır; sadece asetilazlar tarafından inaktive edilir. Bu nedenle, gentamisin'e ve tobramisin'e rezistan Enterobacteriaceae grubu bakterilere karşı etkilidir. Pseudomonas, Providencia ve Serratia türlerine karşı etki gücü, gentamisininkine oranla biraz daha düşüktür.

Farmakokinetik özellikleri yönünden gentamisin ve tobramisin'e benzer. Deney hayvanlarında gentamisin'e ve tobramisin'e göre daha az toksik ve bu arada daha az nefrotoksik bulunmuştur. İnsanlarda fazla sayıda hasta üzerinde yapılan incelemeler ototoksisitesinin daha düşük olduğunu doğrulamış, fakat nefrotoksik etki yönünden netilmisin ile diğer iki aminoglikozid arasında kesin bir fark bulunmamıştır. Böbrek yetmezliği olgularında kanda penisilinlerle inaktive edilmez. Dozlamı gentamisin için belirtildiği şekildedir.

Neomisin: Yapı ve antibakteriyel etkisi bakımından kanamisin'e çok benzer. **Ototoksik ve nefrotoksik etkileri en fazla** olan aminoglikozid türevidir. Bu nedenle sistemik kullanılmaz, **sadece lokal kullanılır.**

Lokal kullanılışı şu şekilde olur: (i) Neomisin merhemleri cilt, göz veya buruna uygulanır. Bu merhemlerin gramında 1–5 mg neomisin sülfat bulunur. Bir glukokortikoid katılmış göz veya kulak damlası şeklindeki preparatları gözün yüzeysel infeksiyonlarında ve dış kulak yolu infeksiyonlarında kullanılır. Krem veya merhem ya da toz şeklinde cildin yüzeysel bakteriyel infeksiyonlarında lezyonlu bölgeye sürülür. 1–5 mg/ml konsantrasyonundaki steril solüsyonları infekte yaraları, abse veya vücut boşluklarını yıkamak için kullanılabilir, vücut boşlukları (eklem boşluğu, plevra, periton) içine injekte edilebilir veya kolon ameliyatlarından sonra karın boşluğunda bırakılabilir (ii) Oral uygulama şeklinde, barsak antiseptiği olarak kolon ameliyatlarına hastayı hazırlamak için veya sirozlu hastalarda hiperamoniemiyi önleyip karaciğer komasından korumak ya da onun tedavisi için tek başına veya eritromisinle birlikte kullanılabilir (bkz. 9. Baskı 1. Cilt s. 265).

Spektinomisin: Antibakteriyel spektrumu bakımından diğer aminoglikozidlere benzerse de N. gonorrhoeae dışındaki bakteriler üzerinde bakterisid etkisi güçlü değildir. Sadece gonore tedavisinde kullanılır ve belirli sefalosporin ve fluokinolonlardan sonra üçüncü sıra ilaçtır (bkz. 9.Baskı 1. Cilt, s.265).

YAN TESİRLERİ

Bütün üyelerin, değişik derecede olmak üzere üç önemli **ortak toksik etkileri (nefrotoksik, ototoksik ve nörotoksik etkileri)** vardır. Bunlar **doza–bağımlı yalın toksik etkiler**dir. İlk iki toksik etki bakımından **terapötik indeksleri oldukça küçüktür** ve bunlar görece sık olarak ve özellikle yaşlılarda ve böbrek yetmezliği olanlarda ortaya çıkarlar.

1. Böbrek proksimal tubulus hücrelerinde zedelenme ile kendini gösteren **nefrotoksik etki:** Aminoglikozidler, böbrek korteksinde proksimal tubulus hücrelerinde birikirler ve bu hücrelerin lumene bakan sitoplazma membranı ile lizozomlarını bozarlar. Buna bağlı olarak idrarda N-asetil-β-glukozaminidaz itrahı artar (enzimüri). İdrarda bu enzimin belirmesi nefrotoksik etkinin habercisidir; bu enzim idrarda rutin olarak aranan bir enzim değildir. Böbreği koruyan prostaglandinlerin üretimini azaltırlar. Proksimal hücreleri zedelemeleri sonucu, **akut tübüler nekrozu taklit eden bir klinik tablo** oluşur; ancak ciddi bir akut tübüler nekroz nadiren meydana gelir. Başlangıçta nefronun distal bölümünün (toplayıcı kanallar dahil) bozulmasına bağlı olarak böbreğin idrarı yoğunlaştırma yeteneği bozulur. Nefrotoksik etki, genellikle en az bir haftalık tedaviden sonra ortaya çıkar ve genellikle oligürisizdir. Kan üre azotu ve serum kreatinin düzeyi yükselir. İdrarda dökülmüş tubulus hücrelerinden oluşan silindirler ve proteinüri görülür. Nefrotoksik etkileri, ototoksik etkilerinin aksine **geri-dönüşlü niteliktedir.** Böbrek yetmezliği olgularında doz ayarlaması iyi yapılmazsa nefrotoksik etki insidensi artar.

Çeşitli üyeler içinde en az nefrotoksik olan streptomisin ve en fazla nefrotoksik olan neomisindir. Tobramisin ve amikasin'in nefrotoksisitesi kanamisine ve gentamisine göre daha azdır.

Diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında, aminoglikozidlerin bu etkileri potansiyalize edilir. Bu tür istenmeyen etkileşme oluşturan ilaçlar arasında güçlü diüretikler (furosemid gibi), ve diğer nefrotoksik antibiyotikler olan polimiksinler, amfoterisin B, vankomisin ve sefalotin vardır. Sefalotin dışında kalan sefalosporinlerin de daha zayıf da olsa nefrotoksik etki potansiyelleri vardır ve aminoglikozidlerin nefrotoksisitesini artırabilirler. Yaşlılarda veya hacim ya da potasyum deplesyonu (kaybı) varlığında da nefrotoksik etkinlik artar.

2. Ototoksik etki: Aminoglikozidler iç kulağın endolenfinde ve perilenfinde birikirler, bu sıvıların elektrolit dengesini ve işitme ve denge ile ilgili reseptör hücrelerin membran fosfolipidlerini bozarlar. İlaca göre değişen bir derecede olmak üzere iç kulakta **gerek işitme organının**

(kohlear toksisite) ve **gerekse denge organının** (vestibüler toksisite) **reseptör hücrelerini** (tüylü hücreleri) **zedeler-ler** ve yokedebilirler. İşitme organının zedelenmesi kohleanın taban kısmında bulunan ve yüksek frekanslı sese duyarlı olan tüylü hücrelerden başlar. Ototoksik etkilerin önemli bir niteliği, ilaca maruz kalma uzarsa **geri-dönüşsüz** olmasıdır. İşitmedeki azalma başlangıçta, özellikle yüksek frekanslı seslerde olur; bu nedenle konuşmanın işitilmesi başlangıçta bozulmaz; ancak, hastanın odiyogram yapmak suretiyle izlenmesi böyle bir etkinin başladığını erken olarak ortaya koyabilir. Önce 8 kilohertz frekansın üzerindeki sesin işitilmesi bozulur. İlaç verilmeye devam edilirse konuşma sırasında çıkan daha düşük frekans aralığındaki sesin işitilmesi de bozulur. İşitme bozukluğu yanında kulak çınlaması ve kulakta dolgunluk duyumsama olabilir. Denge organının bozulması sonucu bulantı, kusma, başdönmesi, ayağa kalkıldığında denge kaybı ve nistagmus oluşur; bozukluk ileri derecede ise ataksi ve Meniere–benzeri bir klinik durum ortaya çıkar. Dengedeki bozulma görme ile kompanse edildiğinden ayakta iken gözleri kapama denge kaybı yapar (pozitif Romberg işareti). Yaşlılar (60<) bu ilaçların ototoksik etkisine daha yatkındır.

Aminoglikozidlerden kanamisin, amikasin ve neomisin özellikle işitme fonksiyonunu bozarlar. Streptomisin, gentamisin ve netilmisin ise daha ziyade denge fonksiyonunu bozarlar. Tobramisin sözkonusu iki fonksiyonu yaklaşık eşit derecede etkiler. **Neomisin en fazla ototoksik** olan aminoglikoziddir; bu nedenle daha önce belirtildiği gibi sistemik kullanılmaz. Bazen ağızdan verildiğinde veya kulak zarı delikse kulağa damlatıldığında da işitme bozukluğu yapabilir. Netilmisin'in diğer aminoglikozidlere göre daha az ototoksik olduğuna genellikle inanılmaktadır.

Güçlü diüretikler ve benzeri ototoksik ilaçların aminoglikozidlerle bir arada alınmaları ototoksik etki oluşmasını kolaylaştırır. Antiemetik ilaçlar, aminoglikozidlerin yaptığı denge organı bozukluğu belirtilerini maskeleyebilirler.

3. Nörotoksik etki: Aminoglikozidler yüksek dozda, çizgili kaslarda **kürar–benzeri zayıf nöromüsküler blok** (bkz. 57. Konu) yaparlar. Motor sinir ucundan asetilkolin salıverilmesininin azaltılmasına ve kavşak-sonrası membranda asetilkoline duyarlığın düşürülmesine bağlıdır. İntravenöz yoldan hızlı injeksiyonla aminoglikozid uygulanması halinde, belirgin bir kas felci olabilir. Hipokalsemi, hipokalemi ve myasthenia gravis gibi durumlarda hastalar sözkonusu etkiye fazla duyarlıdırlar. Aminoglikozidler **nöromüsküler bloke edici etkilerinin gücü** bakımından aşağıdaki şekilde sıralanabilirler:

Neomisin > streptomisin > kanamisin > amikasin > gentamisin ve tobramisin. Netilmisin de bu bakımdan güçlü etki gösterir.

Aminoglikozidlerin yaptığı nöromüsküler blok **i.v. kalsiyum tedavisi** ile düzeltilir. Aynı amaçla neostigmin ve benzeri antikolinesteraz ilaçlar uygulanabilir.

Yüksek dozda çok nadir olarak başağrısı, ensefalopati ve konvülsiyon yapabildikleri bildirilmiştir.

4. Diğer yan tesirler: Aminoglikozidler, ağız çevresinde ve ekstremitelerde **parestezi** yapabilirler. Bu, özellikle streptomisin uygulandığında görülür. İntratekal injeksiyonları ventrikülit yapabilir; bu nedenle menenjit tedavisinde bu şekilde uygulanmalarından mümkün olduğu kadar kaçınmak gerekir. Uzun süre kullanılırlarsa iç kulakta, reseptör hücrelerden başka işitme sinirini de bozabilirler.

Aminoglikozidler (özellikle streptomisin), sistemik olarak veya cilde lokal olarak uygulandıklarında, cilt döküntüleri, ateş ve eozinofili gibi alerjik belirtilere neden olabilirler. Kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi, faktör V'in antagonize edilmesine bağlı kanama ve myokardit gibi seyrek görülen yan tesirler yapabilirler.

Ağızdan uygulandıklarında diyare en sık görülen yan tesirdir. Psödomembranöz kolit bildirilmiştir; fakat paranteral verilişle olmaz. Uzun süren oral neomisin tedavisi spru–benzeri geri-dönüşlü malabsorpsiyon sendromu oluşturabilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda aminoglikozidlerin dozlarının ayarlanması

Aşağıdaki nedenlerden ötürü, böbrek hastalarında aminoglikozidlerin dozlarının ayarlanması, **pratik yönden önemli bir konudur:** (i) Bu antibiyotiklerin kullanıldığı klinik durumlarda böbrek yetmezliği bulunması olasılığının görece yüksek olması, (ii) bu ilaçların eliminasyonunun sadece böbreklerden olması, (iii) plazmadaki terapötik konsantrasyonları ile toksik konsantrasyonları arasın-

TABLO 22.3

Böbrek yetmezliği olan hastalarda bazı aminoglikozidlerin idame dozlarının serum kreatinin düzeyine göre ayarlanması[1]

	Normal kimsede	Böbrek hastasında		
Antibiyotik	Bir kezlik doz (i.m. veya i.v.)	Yükleme dozu	İdame dozu	Doz intervali (saat)
1. Gentamisin Tobramisin Netilmisin	2 mg/kg 8 saatte bir	2 mg/kg	0.8–1 mg/kg	Serum kreatinin düzeyi (mg/dl) x 3–4 ile çarpılacak
2. Amikasin	5 mg/kg 8 saatte bir veya 7.5 mg/kg 12 saatte bir	7.5 mg/kg	3.5 mg/kg	Serum kreatinin düzeyi (mg/dl) x 3–4 ile çarpılacak

1. Streptomisin bu çizelgeye uymaz, onun dozlamı başka bir çizelgeye göre saptanır. 2. Böbrek yetmezliğinde günde tek doz uygulama yapılmaz.

daki aralığın dar olması ve (iv) nefrotoksik etkilerinin bulunması.

Böbrek hastalarında aminoglikozid dozlamının ayarlanmasına farmakokinetik özellikleri bağlamında s. 218'de değinilmiştir. Konu ile ilgili nomogramlara Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 775–776).

Son olarak, vurgulanması gereken bir nokta, yukarıda gönderme yapılan **dozlam ayarlama yöntemlerinin,** esas olarak **hastanın böbrek yetmezliğinin (ve dolayısıyla serum kreatinin düzeyinin) stabil olduğu durumlarda geçerli olmasıdır.** Yetmezliğin derecesi oynama (flüktüasyon) gösteriyorsa, doz ayarlaması antibiyotiğin serumdaki düzeyini periyodik olarak ölçmek suretiyle yapılır; bu yaklaşım yeterli laboratuvar olanaklarının bulunmasını gerektirir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

A. PARENTERAL KULLANILANLAR

1. GENTAMİSİN SÜLFAT MÜSTAHZARLARI:

- Gensif Ampul (Avicenna Farma): 20 mg gentamisin/2 ml, 1x2 ml ve 50x 2 ml ampul/kutu, 40 mg gentamisin/1 ml, 1x1 ml ve 50x 1 ml ampul/kutu, 80 mg gentamisin/2 ml, 1x2 ml ve 50x 2 ml ampul/kutu
- Genta Ampul İ.M/İ.V (İ.E. Ulagay): 40 mg gentamisin/ 1 ml, 1x1 ml ampul/kutu, 80 mg gentamisin/2 ml, 1x2 ml ampul/kutu, 120 mg gentamisin/2 ml, 1x2 ml ampul/kutu, 160 mg gentamisin/2 ml, 1x2 ml ampul/kutu
- Genta Ampul Pediatrik İ.M/İ.V (İ.E. Ulagay): 20 mg gentamisin/ 1 ml, 1x1 ml ampul/kutu
- Gentrex Ampul İ.M/İ.V (Bilim):40 mg gentamisin/ 1 ml, 1x1 ml ampul/kutu, 80 mg gentamisin/2 ml, 120 mg gentamisin/2 ml 1x2 ml ampul/kutu, 160 mg gentamisin/2 ml, 1x2 ml ampul/kutu

2. TOBRAMİSİN SÜLFAT MÜSTAHZARLARI:

Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

3. AMİKASİN SÜLFAT MÜSTAHZARLARI:

- Amijeksin Ampul (Tüm Ekip): 100 mg amikasin/ 2 ml, 1x2 ml ampul/kutu, 500 mg amikasin/2 ml, 1x2 ml ampul/kutu
- Amiketem Ampul (İ.E. Ulagay): 100 mg amikasin/ 2 ml, 1x2 ml ampul/kutu, 500 mg amikasin/2 ml, 1x2 ml ampul/kutu
- Amikozit Flakon İ.M/İ.V (Zentiva): 100 mg amikasin/ 2 ml, 1x2 ml flakon/kutu, 500 mg amikasin/2 ml, 1x2 ml ampul/kutu

4. NETİLMİSİN SÜLFAT MÜSTAHZARLARI:

- Netromycine Enjektabl (Merck Sharp& Dohme): 50 mg netilmisin sülfat/2 ml, 1x 2 ml ampul/kutu; 150 mg netilmisin sülfat /1,5 ml, 1x1,5 ml ampul/kutu ve 400 mg netilmisin sülfat /2 ml, 1x 2 ml ampul/kutu

5. STREPTOMİSİN SÜLFAT MÜSTAHZARLARI:

- Streptomycine Flakon (İ.E. Ulagay): 1 g streptomisin sulfat (kristalize), 1 flakon/kutu

B. LOKAL KULLANILANLAR

1. Gentamisin sülfat içerenler:

- Genta Steril Göz-Kulak Da ml ası (İ.E.Ulagay): % 0,3 gentamisin sülfat, 5 ml şişe/kutu
- Gentamed Steril Göz-Kulak Da ml ası (Koçak): % 0,3 gentamisin sülfat, 5 ml şişe/kutu
- Gentagut Steril Göz ve Kulak Da ml ası (Bilim): % 0,3 gentamisin sülfat, 5 ml şişe/kutu
- Indobiotic Göz Da ml ası (Bausch & Lomb): 5 mg indometazin + 15.000 IU gentamisin sülfat/ 5 ml 1x5 ml şişe/kutu.
- Belogent Krem (Farma-Tek): % 0,1 gentamisin sülfat + % 0,05 betametazon dipropiyonat, 15 g ve 30 g tüp/kutu
- Belogent Merhem (Farma-Tek): % 0,1 gentamisin sülfat + % 0,05 betametazon dipropiyonat içeren merhem. 15 g ve 30 g tüp/kutu

2. Neomisin sülfat içerenler:

- Cebemyxine Göz Da ml ası (Bausch & Lomb): 17.000 IU neomisin sülfat ve 50.000 IU polimiksin B sülfat/5 ml, 1x 5 ml flakon/kutu.
- Thiocilline Göz Pomadı (Abdi İbrahim): 25 mg neomisin sülfat ve 2500 IU basitrasin/ 5g, 5 g tüp/kutu.
- Thiocilline Deri Pomadı (Abdi İbrahim): 150 mg neomisin sülfat ve 1500 IU basitrasin/30 g, 30 g tüp/kutu.

3. Tobramisin içerenler:

- Tobrased Steril Göz Da ml ası (Bilim): % 0,3 tobramisin, 5 ml şişe/kutu
- Tobrased Steril Göz Merhemi (Bilim): % 0,3 tobramisin, 5 g tüp/kutu.
- Tobrex Steril Oftalmik Solüsyon (Alcon): % 0,3 tobramisin, 5 ml şişe/kutu
- Tobrex Steril Oftalmik Pomad (Alcon): % 0,3 tobramisin, 5 g tüp/kutu
- Tobsin Steril Göz Da ml ası (İ.E. Ulagay): % 0,3 tobramisin, 5 ml şişe/kutu
- Ocubrax Steril Göz Da ml ası (Liba): % 0,1 diklofenak sodyum + % 0,3 tobramisin, 5 ml şişe/kutu

23. Konu

DAR SPEKTRUMLU ANTİSTAFİLOKOKAL VE ANTİANAEROBİK İLAÇLAR VE POLİPEPTİD YAPILI ANTİBİYOTİKLER

Giriş • I. Antistafilokokal İlaçlar • Rifamisinler • Rifampin (Rifampisin) • Farmakokinetik özellikleri • Kullanılış • Vankomisin • Teikoplanin • Fusidik Asid • Mupirosin • II. Antianaerobik İlaçlar • 1. Antianaerobik Antibiyotikler • 2. 5-Nitroimidazollar: Metronidazol, Tinidazol ve Ornidazol • Etki mekanizması ve antibakteriyel spektrum • Farmakokinetik Özellikleri • Kullanılış • Yan tesirleri • III. Polipeptid Yapılı Antibiyotikler • Polimiksin B • Yan tesirleri • Kolistin (Polimiksin E,) • Müstahzar Örnekleri •

Bu grupta antibakteriyel spektrumlarının dar olması nedeniyle esas olarak stafilokok veya gram–negatif anaerobik bakteri infeksiyonlarında kullanılan bazı antibiyotikler ve diğer kemoterapötikler bulunur.

Antistafilokokal olarak kullanılanlar, rifampisin, rifabutin ve rifamisin sodyum gibi **rifamisinler**, vankomisin, teikoplanin gibi **glikopeptid yapılı antibiyotikler** ve **fusidik asid**dir. Rifampisin tüberküloz ve lepra gibi mikobakteri infeksiyonlarında da kullanılır. Stafilokok infeksiyonlarında kullanılan **daha geniş spektrumlu ilaçlara** (belirli penisilinler ve sefalosporinler, eritromisin, tetrasiklinler, kloramfenikol, aminoglikozidler, basitrasin, fluorokinolonlar ve ko–trimoksazola) diğer bölümlerde değinilmiştir. **Dar spektrumlu antistafilokokal ilaçlar** penisilin G'ye, penisilinaza–dayanıklı penisilinlere (metisilin ve benzerlerine) veya aminoglikozidlere rezistan stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar.

Antianaerobik olarak kullanılan dar spektrumlu ilaçlar nitroimidazol türevleri olan metronidazol, tinidazol ve ornidazoldur. Bunlar başlangıçta trikomoniyazis, amibiyazis ve jiardiyazis gibi **protozoon infeksiyonlarının tedavisi** için çıkarılmışlardır; daha sonra **gram–negatif zorunlu anaerob patojen bakteriler** üzerinde güçlü inhibitör veya öldürücü etkinlik gösterdikleri bulunmuştur. **Gram–pozitif zorunlu anaerob bakteriler** üzerinde de etkinlik gösterirler. Esas olarak, başta Bacteroides fragilis ve diğer Bacteroides'ler olmak üzere patojen gram–negatif anaerob infeksiyonlarında kullanılırlar. Aynı indikasyonlarda kullanılan **daha geniş spektrumlu ilaçlara** (çeşitli penisilinlere, belirli sefalosporinlere ve klindamisine) daha önceki bölümlerde değinilmiştir.

Bu konunun son bölümü **polipeptid yapılı antibiyotiklere** ayrılmıştır.

I. Antistafilokokal İlaçlar

A. RİFAMİSİNLER

Streptomyces mediterranei'den rifamisin A, B, C, D ve E diye adlandırılan beş antibiyotik elde edilmiştir. Bunlardan rifamisin B'den üç yarı–sentetik antibiyotik türetilmiştir. **Rifamid, rifamisin sodyum ve rifampisin** adı verilmiş olan bu antibiyotikler duyarlı bakterilerde DNA kontrolü altında yapılan mRNA sentezini, **RNA polimeraz enzimini inhibe ederek bozarlar; bakterisid etki** gösterirler. Rifamid kullanılması terkedilmiş bir ilaçtır; rifamisin sodyum seyrek kullanılır. Rifampisin ise özellikle tüberküloz tedavisinde, ayrıca antistafilokokal ilaç olarak ve diğer bazı indikasyonlarda yaygın olarak kullanılan önemli bir ilaçtır. Çok daha sonra kullanıma giren rifabutin tüberküloz ve tüberküloz-dışı mikobakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır (bkz. 28. Konu).

Rifamisinler, **gram–pozitif kokuslara** (streptokoklar, pnömokoklar ve özellikle Staph. aureus'a), **gram–negatif kokuslara** (özellikle N. menengitidis'e), **gram–negatif basillere** ve Mycobacterium tuberculosis ve M. leprae gibi **aside–dayanıklı bakterilere** karşı etkilidirler.

Rifamisin sodyum suda fazla çözünen kırmızı renkli bir maddedir. Gastrointestinal kanaldan çok az absorbe edildiği için ağızdan kullanılmaz; **sadece parenteral kullanılır**. Buna karşılık, rifampisin, gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir ve esas olarak ağızdan kullanılır. Rifampisin'in vücut sıvılarına dağılımı da iyidir, serebrospinal sıvıya yeterli derecede geçer. Rifamisin serebrospinal sıvıya geçmez. Her iki ilaç da büyük kısımları itibariyle karaciğerden safra içine itrah edilir.Safradaki konsantrasyonları, plazmadakinden çok daha yüksektir.

Rifampisin (rifampin)

Yarı–sentetik üretilen bakterisid bir antibiyotiktir. Özellikle hızlı üreme dönemindeki duyarlı bakteriler üzerinde güçlü antibakteriyel etkinlik gösterir.

Tüberküloz ve lepra mikobakterilerden başka gram–pozitif ve negatif kokuslara ve daha düşük derecede olmak üzere koliform basillere ve Pseudomonas aeruginosa, indol–pozitif ve –negatif Proteus'lar gibi diğer gram–negatif basillere, Chlamydia türlerine ve poks viruslarına karşı da etkilidir. Rifampisin'in **gram–pozitif kokusların çoğu** üzerindeki bakterisid etki gücü penisilinlerinki kadar fazla değildir; fakat bu tür bakterilerde eritromisin ve sefalotine göre daha güçlü etkinlik gösterir. **Staph. aureus ve Staph. epidermidis** üzerinde en güçlü olan ilaçtır. Mikobakterilere ve stafilokoklara karşı MİK değeri 1 μg/ml'in çok altındadır. **Neisseria menengitidis**'e (menengokoklara) karşı da güçlü bakterisid etki yapar. **Gram–negatif basillere karşı etkinliği düşüktür.**

Rifampisin'in etkinlik yönünden **önemli bir sakıncası** duyarlı bakteri türlerinin çoğunda **çabuk (tek aşamalı) rezistans** gelişmesidir. M. tuberculosis ve leprae'de rezistans gelişmesi görece yavaştır. Rifampisin, rezistans oluşması ile ilgili bu özelliği nedeniyle genellikle tek başına kullanılmaz; **diğer antibakteriyel veya antimikobakteriyel ilaçlarla kombine kullanılır.**

Rifampisin'in önemli bir farmakolojik özelliği immünosüpresif etki gösterebilmesidir. Bu nedenle bazı immünizasyon yöntemleri sırasında kullanılırsa immünite oluşmasını azaltabilir.

Farmakokinetik özellikleri: Rifampisin esas olarak ağızdan kullanılır; i.v. infüzyonla da kullanılabilir, injeksiyonluk şekli Türkiyede pazarlanmamıştır. Mide–barsak kanalından çabuk ve tam olarak absorbe edilir; ancak karaciğerde **ilk geçişte kısmen eliminasyona** uğradığı için biyoyararlanımı %90–95'tir. Besinlerle birlikte alındığında, mide–barsak kanalından absorpsiyon hızı ve derecesi azalır. Bir süre kullanıldıktan sonra, kendini yıkan mikrozomal enzimlerde yaptığı **otoindüksiyon** nedeniyle ilk geçişte eliminasyon oranı artma gösterir; bu durumda, eliminasyon yarılanma ömründe kısalma olur. Ağızdan alınışından 1–2 saat sonra kanda doruk konsantrasyona ulaşır.

Rifampisin fazla lipofilik bir madde olduğu için, intraselüler sıvı kompartmanı dahil, **bütün vücut sıvılarına ve dokularına kolayca girer.** SSS, BOS, göz küresi, seröz boşluklar, kemikler, sinovyal sıvı ve abse içeriği gibi antibiyotiklerin çoğunun iyi nüfuz edemediği yerlere sokulur. Solunum yolları mukozasının salgılarına ve balgama da fazla miktarda girer. Lökosit ve makrofajlar içine de kolayca girdiğinden bu hücreler içindeki mikobakterileri, stafilokokları ve diğer duyarlı bakterileri öldürür. Tek dozunun oluşturduğu etkin plazma konsantrasyonu genellikle altı saatten fazla sürer. Büyük kısmı **karaciğerden safraya itrah edilir** ve enterohepatik siklusa girer; bundan dolayı eliminasyon yarılanma ömrü ve etki süresi görece uzundur. Karaciğerde biyotransformasyona da uğrar ve ana metaboliti de etkinlik gösterir. Verilen dozun yaklaşık 1/3'ü, değişmemiş ilaç ve onun etkin metaboliti şeklinde böbrekten itrah edilir. Karaciğer yetmezliği halinde dozunun ayarlanması gerekir; böbrek yetmezliği halinde buna gerek yoktur.

Kullanılış: Rifampisin'in en yaygın kullanılış yeri **tüberküloz tedavisi**dir; izoniazidden sonra ikinci önemli antitüberküloz ilaçtır. Lepra tedavisinde de yararlıdır. Bu indikasyonlardaki kullanılışına 28. Konuda değinilmiştir. Mycobacterium bovis ve M. kansasii infeksiyonlarında da etkilidir.

Mikobakteriler dışındaki infeksiyonlarda kullanılış esas olarak, **güçlü antistafilokokal ve antimenengokokal etkinliğ**ine dayanır. Bu kullanılış yerleri şunlardır:

(i) Menengokokal menenjit salgınları sırasında asemptomatik portörlerin tedavisi, profilaksisi ve olguların tedavisine yardımcı olarak kullanılışı: Portörlerin tedavisi amacıyla erişkinlere 12 saat ara ile 600 mg'lık dört doz halinde ağızdan verilir. Oniki yaşından küçük çocuklarda aynı ara ve süre ile her seferinde 10 mg/kg (1 yaş içindekilere 5 mg/kg) verilir. Hasta ile yakın temasta bulunan kişiler de portör olarak kabul edilip bu uygulamaya tabi tutulurlar.

Rifampisin menengokokal menenjit salgınları sırasında profilaksi amacıyla 12 saatte bir 600 mg dozunda 2 gün (toplam 4 doz) verilir. Çocuklarda doz yukarıda belirtildiği gibi ayarlanır. Alternatifi oral siprofloksasin veya i.m. seftriaksondur; ikisi de tek doz verilir. Menengokokal menenjit olgularının tedavisinde terapötik etki gücü penisilin veya sefalosporinden daha düşük olduğu için ilk sıra ilaç olarak kullanılmaz, yardımcı olarak kullanılır. İlk sıra ilaçlarla (en az 5 gün sefotaksim veya benzilpenisilin) yapılan tedavinin son 2 günü, portörlüğü önlemek için rifampisin verilir.

(ii) Haemophilus influenzae menenjitinde profilaksi ve tedaviye yardımcı olarak kullanılışı: Rifampisin H. influenzae tip 1 menenjiti salgınları sırasında profilaksi için 4 gün süreyle günde 1 kez 600 mg ağızdan verilir. Çocuk dozu 1-3 aylıklarda 10 mg/kg, 3 aylıktan yukarı olanlarda 20 mg/kg'dir, H. influenzae menenjiti olgularının tedavisinde, en az 10 gün sefotaksim veya alerji ya da rezistans durumunda onun yerine kloramfenikol ile yapılan temel tedavinin son 4 günü portörlüğü önlemek için yardımcı olarak rifampisin verilir.

(iii) Pnömokokal menenjit tedavisine yardımcı olarak kullanılışı: Bu hastalıkta 10-14 gün sefotaksim veya benzilpenisilinle, gerektiğinde vankomisin eklenerek yapılan tedaviye gerektiğinde rifampisin de eklenir. İleride sinirsel komplikasyonu önlemek için erken dönemde deksametazon eklenmesi de düşünülür; ancak bu ilaç vankomisinin BOS'a girmesini azaltır. Pnömokokal endokardit ve diğer ciddi infeksiyonlarda da benzer bir tedavi şeması uygulanabilir (deksametazon hariç).

(iv) Penisilinaz–salgılayan stafilokokların veya metisiline–rezistan stafilokokların ya da özellikle, metisilin + gentamisin'e dayanıklı çoklu-rezistan stafilokokların yaptığı infeksiyonların tedavisi: İn vitro olarak stafilokokları en düşük konsantrasyonda öldüren antibiyotik olması, fagositler içindeki stafilokoklara etkili olması ve abse içine kolayca girebilmesi nedeniyle rifampisin, rezistan **Staph. aureus ve Staph. epidermidis'in yaptığı çeşitli infeksiyonlarda** (furonkulozis, osteomyelit, abseler, ortopedik protezlere bağlı abseler vb. gibi) **kombine olarak kullanılır.** Rezistans oluşması nedeniyle tek başına kullanılmaz. Tavsiye edilen **kombinasyonlar**, rifampisin ile trimetoprim (ya da ko-trimoksazol) veya **doksisiklin** ya da **vankomisin**'in yaptığı kombinasyonlardır. Penisilinaz–salgılayan stafilokok infeksiyonlarında, **penisilinaza–dayanıklı bir penisilinle birlikte** kullanılabilir. Rekurrent furonkulozis'in tedavisi ve nazal stafilokok portörlüğünün eradikasyonu için doksisiklin + rifampisin kombinasyonu tercih edilir.

Bu kombinasyonlarda hafif ve orta şiddetteki infeksiyonlar için rifampisin ağızdan günde 2 kez (12 saat ara ile) 300 mg dozunda kullanılır. Ağır infeksiyonlarda günlük doz 2-4 katına çıkarılır ve 2-4 doza bölünerek verilir; olanak varsa 900 mg rifampisin, 500 ml izotonik glukoz solüsyonu içinde iki saat süren i.v. infüzyonla her gün uygulanır.

(v) **Penisilin G'ye rezistan** (MİK > 1.0 μg/ml) **Strep. pneumoniae'ye bağlı menenjit, endokardit ve diğer ciddi infeksiyonlar**da sefotaksim veya vankomisin ile kombine edilerek kullanılır.

(vi) **Bruselloz ve rezistan Legionella pneumophila infeksiyonun tedavisi:** Bruselloz tedavisinde kullanılan 2 temel ilaç olan (doksisiklin veya ko-trimoksazol) yanında bunlardan biriyle kombine edilerek rifampisin veya streptomisin uygulanır. Kombinasyonda rifampisin günde 600-1200 mg kullanılır. Tedavi süresi 21 gün veya daha uzundur. Seyrek görülen ve pnömoni şeklinde seyreden Legionella infeksiyonunda eritromisin yanında rifampisin de

kullanılırdı. Günümüzde, hücre içine sokulma oranı eritromisinden daha iyi olan azitromisin veya klaritromisin ya da fluorokinolonlar bu kombinasyonun yerini almıştır.

Rifampisin'in yan tesirlerinden ve bazı ilaçlarla yaptığı önemli etkileşmelerden 28. Konuda sözedilmiştir. Rifampisin, teratojenik etki potansiyeli nedeniyle gebelerde kullanılmamalıdır.

B. GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLER

VANKOMİSİN

Streptomyces orientalis'ten elde edilen, yaklaşık 3.300 dalton molekül ağırlıklı kompleks bir glikopeptiddir. Yapıca diğer antibiyotiklerden hiç birine benzemez. Suda fazla çözünen stabil bir bileşiktir. Penisilinler gibi, **bakteri hücre duvarının sentezini bozar.** Ancak etki mekanizması onlarınkinden farklıdır. Vankomisin bakteride, prekürsör yapı taşlarında pentapeptid yan zincirin ucundaki asil–D–alanil–D–alanin'e yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak **peptidoglikan zincirinin biyosentezini bloke eder.**

Antibakteriyel spektrumu dardır. Esas olarak **gram–pozitif kokusları ve Clostridium'ları** etkiler. Penisilinler gibi, bölünmekte olan duyarlı bakteriler üzerinde **bakterisid etki yapar.** Staph. aureus ve Staph. epidermidis bu ilaca en fazla duyarlı olan kokus türleridir. Metisiline–rezistan ve çoklu–rezistan (hem metisiline– ve hem de gentamisine–rezistan) stafilokok suşları üzerinde güçlü bakterisid etkinlik gösterir. Ancak 1996'dan itibaren az da olsa glikopeptid antibiyotiklere rezistan S. aureus suşları saptanmaya başlamıştır. Streptokoklardan **grup A beta –hemolitik streptokoklar ve Strep. pneumoniae** de çok duyarlıdır. Strep. viridans suşlarının vankomisin'e duyarlığı değişkendir. Grup D streptokoklardan enterokokların vankomisine rezistan (VRE) ve duyarlı suşları vardır. Etkeni VRE tipinde olan infeksiyonlarda alternatif ilaç kuinupristin–dalfopristin veya linezoliddir. Aynı gruptan non–enterokokal streptokoklar (Strep. bovis gibi) üzerinde suşa göre değişen bir derecede bakterisid etkinlik gösterir. **Clostridium tetani ve difficile** gibi gram–pozitif anaerob basiller ve **Corynebacterium türleri** üzerinde de güçlü bakterisid etki yapar. Gram–negatif basillere ve bakteriler dışındaki mikroorganizmalara etkisizdir.

Mide–barsak kanalından absorbe edilmez; sistemik infeksiyonların tedavisi için **sadece parenteral (i.v.)** kullanılır. Ağızdan sadece, C. difficile veya stafilokoklara bağlı enterokolitlerde barsakta lokal etki oluşturmak için kullanılır. Plazma proteinlerine çok düşük oranda (yaklaşık % 10) bağlanır. Seröz boşluklara ve, menenjit varsa, BOS içine iyi nüfuz eder. Böbreklerden itrah edilmek suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü böbrek fonksiyonu normal kimselerde 6 saat kadardır;

Başlıca kullanılış yerleri şunlardır: (i) Stafilokokal endokardit ve diğer ciddi stafilokok infeksiyonları: Eğer hasta penisilinlere ve/veya sefalosporinlere alerjik ise ya da stafilokok suşu penisilinaza dayanıklı penisilinler, sefalosporinler ve gentamisin gibi bakterisid etkili mutad antistafilokokal antibiyotiklere rezistan ise (çoklu–rezistan stafilokok infeksiyonları) vankomisin ile tedavi yapılır. Çoklu-rezistan stafilokoklara bağlı sistemik ve lokal infeksiyonlar, hastane infeksiyonlarının önemli bir bölümünü oluştururlar. Rezistan stafilokokların yaptığı, hafif infeksiyonlarda vankomisine gerek yoktur; eritromisin, birinci kuşak sefalosporinler, klindamisin, fluorokinolonlar, ko–trimoksazol ve kloramfenikol etkili olabilir. **(ii) Penisilin G'ye alerjik kimselerde meydana gelen streptokokal endokardit'in tedavisi: Strep. viridans veya grup D non–enterokokal endokarditte** bakteri çok duyarlı ise vankomisin tek başına, aksi takdirde bir aminoglikozid ile birlikte kullanılır. **Grup D enterokokların** yaptığı endokarditte ise tek başına değil, mutlaka bir aminoglikozid ile birlikte kullanılır. Prostetik kalp kapakçığı takılan hastalarda oluşan **Corynebacterium diphteroides'e bağlı endokarditte** de etkilidir. Peritoneal diyalize bağlı peritonitin tedavisi için diyaliz sıvısına katılarak kullanılabilir. (iii) Penisiline–rezistan (MİK≥1.0 μg/ml) Strep. pneumoniae'ye bağlı pnömoni, otit, sinüzit ve artritte tek başına ve endokardit, menenjit ve diğer ağır infeksiyonlarda rifampisinle birlikte kullanılır. (iv) Antibiyotik (özellikle geniş spektrumlu antibiyotik) tedavisi sırasında bir süperinfeksiyon olarak ortaya çıkan **Clostridium difficile veya stafilokoklara bağlı akut enterokolitlerin tedavisi:** Vankomisin, C. difficile'nin yaptığı psödomembranöz entrerokolit'e karşı en etkin ilaçtır. (iv) Endokardit gelişmesi riski olan kalp hastalarında yapılacak dişle ilgili veya diğer cerrahi girişimler sırasında, hasta penisilinlere alerjikse **profilaksi için** onlar yerine **vankomisin** kullanılabilir.

Sistemik infeksiyonların tedavisi için vankomisin böbrek fonksiyonu normal olan erişkin hastalarda **intravenöz olarak 12 saat ara ile 1 g dozunda** kullanılır. Fazla ağrı yaptığı için **intramüsküler verilmez.** Ağır stafilokok infeksiyonlarında doz aralığı 8 saatte indirilebilir. İntravenöz verilişi **yavaş injeksiyon veya i.v. infüzyon** şeklinde yapılır. Aminoglikozidlerle kombine kullanıldığında, dozu yarıya düşürülür. Sistemik ve lokal yan tesirlerini azaltmak için intravenöz solüsyonuna 20 mg hidrokortizon ilave edilebilir. Çocuklarda mutad günlük doz 25–40 mg/kg'dır. Böbrek yetmezliği olanlarda doz aralığı uzatılır; diyaliz yapılamayan anürili olgularda 7–14 gün ara ile verilir. Enterokolit tedavisi için, **barsakta lokal etki oluşturmak amacıyla ağızdan** 6 saatte bir 0.5 g dozunda verilir.

Vankomisin, **toksisitesi fazla** olan bir antibiyotiktir. En ciddi yan tesiri **nörotoksik etkisi**ne bağlı işitme kaybıdır; bazen vestibüler siniri de bozabilir. İşitme kaybı yüksek dozla veya uzun süren tedavi sırasında meydana gelir ve geri-dönüşsüz olabilir. Nefrotoksik etkisi hafiftir ve böbrek bozukluğu seyrek görülür. İnjeksiyon yapılan vende tromboflebit oluşturabilir; intravenöz verilişinden sonra (özellikle hızlı injekte edilirse), üşüme–titreme, ateş ve yüzde, boyunda ve gövdenin üst kısmında kızarma yapabilir; bu tabloya **kızarık boyun ("red neck") sendromu** denilir. Nadiren anafilaktik şok–benzeri bir durum oluşturabilir.

Vankomisinin gebelik risk faktörü C'dir, bu nedenle gebe kadına potansiyel yararları, fötus üzerindeki potansiyel riske ağır basarsa gebelerde kullanılabilir.

Teikoplanin: Yapıca ve antibakteriyel etki mekanizması ve etki kalıbı bakımından **vankomisine benzeyen** bir glikopeptid karışımı antibiyotiktir. Actinoplanes teichomyceticus adlı aktinomiset türünden elde edilir. Hem **aerobik**

ve hem de **anaerobik gram–pozitif bakterilere** karşı (metisiline–rezistan Staph. aureus ve epidermidis dahil) etkilidir; **gram–negatif bakterileri etkilemez.** Stafilokokların ve klostridiumların çoğuna karşı in vitro gravimetrik etki gücü, vankomisininkine göre 2–4 kez daha yüksektir. Duyarlı bakterilerin **hücre duvarı sentezini bozarak bakterisid etki** yapar. Böbreklerden, büyük kısmı değişmemiş şekilde itrah edilir; eliminasyon yarılanma ömrü uzun (70–100 saat) olduğundan günde bir kez injeksiyonu ile kandaki etkin konsantrasyonu, 24 saat boyunca birçok gram–pozitif bakteri türünün MİK düzeyinin üstünde seyreder.

Stafilokokların, enterokokların ve streptokokların sıklıkla rol oynadığı akut ve kronik osteomyelitlerin, septik artritlerin, cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarının, postoperatif yara infeksiyonlarının, infekte yanıkların, açık kırıkların ve protez infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Vankomisine–rezistan enterokokların bazı suşları (Van A fenotipi), teikoplanin'e de rezistandır. Ameliyattan önce tek doz verilerek ortopedik, plastik ve rekonstrüktif ve kardiyovasküler cerrahi girişimlerinden önce Gram-pozitif bakteri infeksiyonu riskine karşı **profilaksi amacıyla** uygulanabilir. Ayrıca vankomisin için belirtildiği şekilde endokardit profilaksisi için kullanılır.

Mutad dozu i.v. veya i.m. injeksiyonla günde bir kez 200–400 mg (veya 3–6mg/kg) dır. Mide–barsak kanalından absorbe edilemediği için ağızdan kullanılmaz. Vankomisine göre daha seyrek yan tesir yapar. İnjeksiyon yerinde lokal reaksiyon, flebit (i.v. verildiğinde), karaciğer enzimlerinin serum düzeyinde geçici artma, kaşıntı, ürtiker ve bronkospazm görece sık görülen yan tesirleridir.

Daptomisin: Etki spektrumu vankomisininkine benzeye lipopeptid yapılı bir antibiyotiktir. Duyarlı bakterilerin hücre membranına bağlanır ve depolarizasyon yapar. Ayrıca DNA, RNA ve protein sentezini bozar. Konsantrasyonuna bağımlı olarak bakterisid etki gösterir. Ağızdan kullanılmaz. Metisiline-rezistan olanlar (MRSA) dahil Staph. aureus'a etkilidir. Komplikasyonlu cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde ve kalbin sağ tarafındaki endokardite bağlı MRSA bakteremisinde kullanılır. Erişkinlerde günde bir kez 4-6 mg/kg intravenöz infüzyonla verilir. Bulantı, kusma, ishal, baş ve karın ağrısı, dispepsi ve ciltte döküntü yapabilir. Nadir olarak, çizgili kaslarda kuvvetsizlik, myalji ve myozit yapabilir.

Fusidik asid: Fusidium coccineum adlı bir mantarın kültürlerinden elde edilir. Fusidik asid suda pek çözünmez; fakat **sodyum fusidat ve dietanolamin fusidat** suda çözünür. Bunlardan ilkinin tablet şeklindeki müstahzarları vardır. Fusidik asid'in kendisi oral süspansiyon şeklinde kullanılır.

Fusidik asid, **steroid yapılı** tek antibiyotiktir; fakat yapısındaki halkaların konfigürasyonu steroid hormonlardakinden farklıdır. Duyarlı bakterilerin ribozomlarında kendine özgü bir mekanizma ile **protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki** yapar. Diğer antibiyotiklerle çapraz–rezistans ilişkisi göstermez. Fusidik asid, **dar spektrumlu** bir antibiyotiktir. **Gram–pozitif ve –negatif kokuslara** etkilidir. Bunlar içinde en duyarlı olanlar **stafilokoklardır.** Ayrıca, **gram–pozitif anaerob basillere (Clostridium'lara)** ve Corynebacterium diphteriae'ye etkilidir.

Fusidik asid, mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Dokulara (kemik dahil) ve vücut sıvılarına **iyi nüfuz eder.** Büyük kısmı karaciğerden safra içine itrah suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 5 saattir.

Fusidik asid ve türevleri esas olarak **sistemik ve lokal stafilokok infeksiyonlarının tedavisi** için ağızdan veya i.v. infüzyonla kullanılır. Penisilinlere göre bir üstünlüğü olmadığı için penisilin G'ye veya penisilinaza–dayanıklı penisilinlere duyarlı stafilokok infeksiyonlarında, flukloksasilinle kombinasyon dışında kullanılmaz. Metisiline–rezistan veya çoklu-rezistan stafilokok infeksiyonlarında kullanılabilir. Bu durumda vankomisin, rifampisin, eritromisin veya diğer uygun ilaçlarla kombine edebilir. Fusidik asid veya sodyum tuzu ağızdan günde 3 kez 0.5 g dozunda verilir. Dietanolamin türevi aynı dozda i.v. infüzyonla kullanılır. Fusidik asidin önemli bir sakıncası **hepatotoksik** olmasıdır. Geri-dönüşlü sarılık yapabilir.

Mupirosin: Pseudomonas fluorescens'ten fermentasyon ile elde edilen bir antibiyotiktir. Düşük konsantrasyonlarda metisiline–rezistan olanlar dahil **stafilokokların ve streptokokların (enterokoklar hariç) büyümesini inhibe eder;** cilde lokal uygulanma yerinde oluşan yüksek konsantrasyonda ise bu bakterilere karşı bakterisid etki yapar. Bakteriyel isolösil–transfer–RNA sentetaza bağlanarak izolösin'in protein zincirine katılmasını önler; böylece **bakteride protein sentezini bozar.**

Polietilen glikollu bir taşıyıcı içindeki % 2'lik merhem şeklinde, impetigo ve diğer bazı yüzeyel cilt infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Lezyonlar üzerine günde 3 kez sürülür ve uygulama 5–8 gün sürer. Uygulandığı yerde kaşıntı, batma ve erüpsiyon yapabilir. Sıvağı olan polietilen glikol, eğer merhem açık yaralara ve yanıklara geniş ölçekte uygulanırsa absorbe edilerek ciddi nefrotoksik etkilere neden olabilir.

II. Antianaerobik İlaçlar

Anaerobik bakterilerin belirli infeksiyon türlerindeki katkıları ve önemleri, aerobik veya fakültatif olanlarla göre geç anlaşılmaya başlanılmıştır. Bu gecikmede onların ekim yöntemlerinin arzettiği çeşitli sorunlar büyük ölçüde rol oynamıştır.

Anaerobik bakteriler vücutta ağız, farenks, sinuslar, kolon, vajina ve ciltteki mikrofloranın önemli bir öğesini teşkil ederler. **Anaerobik infeksiyonların bir kısmı, gram–pozitif anaerobların yaptığı monomikrobik infeksiyonlar** olan tetanos, gazlı gangren, Clostridium difficile'ye bağlı psödomembranöz kolit, botulinal otointoksikasyon ve intrauterin (kontraseptif) alet kullanılması ile ilişkili aktinomikozis'tir. **Anaerobik infeksiyonların daha sık görülen diğer kısmını,** gram–negatif anaerobların **genellikle aerobik bakterilerle kombine bir şekilde yaptıkları karma infeksiyonlar** teşkil eder. Bunlar arasında odontojenik (diş kaynaklı) infeksiyonlar ve baş, boyun ve diğer yumuşak doku infeksiyonları, kronik sinuzit ve kronik otit (bunlara bağlı olarak ortaya çıkabilen beyin absesi), pelvik inflamatuvar hastalık, pelvik abseler ve bazı cilt ve ciltaltı yumuşak doku infeksiyonları (dekubitus ülseri, ısırık yaraları, krepitan selulit vb. gibi) bulunur.

Antianaerobik antibiyotikler: Bunların bir, bölümü, antibakteriyel spektrumu görece geniş olan penisilin G, an-

tipsödomonal penisilinler, sefoksitin, sefotetan, sefmetazol, imipenem / silastatin, beta–laktam + beta–laktamaz inhibitörü kombinasyonları, klindamisin ve kloramfenikoldur. Farmakolojik özelliklerine daha önceki konularda değinilmiştir. Diğer bölümünü ise dar spektrumlu antianarobik ilaçlar olan 5– nitroimidazol türevi ilaçlar teşkil eder. Burada onlara değinilecektir.

NİTROİMİDAZOL'LAR

Metronidazol ve diğerleri

Metronidazol, 1959 yılında Trichomonas vajinitinin tedavisi için çıkarılmış olan ve belirli protozoonlar ve anaerobik patojen bakteriler üzerinde güçlü öldürücü etkinliği olan bir **5–nitroimidazol** türevidir. Protozoon infeksiyonlarındaki kullanılışına 30. Konuda değinilmiştir. Metronidazol'un anaerobik bakteri infeksiyonlarında etkili olduğu, antiprotozoal ilaç olarak çıkışından iki yıl sonra tesadüfen farkedilmiştir. Daha sonra **ornidazol** ve **tinidazol** kullanıma girmiştir.

Bu üç ilaç, farmakokinetik ve farmakolojik nitelikleri ve kullanılış yerleri bakımından birbirlerine çok benzerler; aralarında kantitatif yönden farklar vardır. Metronidazol ilk bulunanı olması nedeniyle en fazla denenmiş olanıdır. Bunlardan birine rezistans gösteren bir bakteri türü, diğerlerine **çapraz–rezistans** gösterir. Aşağıda bunların özelliklerine, en fazla incelendiği için metronidazol esas alınarak değinilecektir. Şimdiye kadar yapılan incelemeler metronidazol ile saptanan özelliklerin çoğunun tinidazol ve ornidazol için de genellikle geçerli olduğunu göstermiştir.

Etki mekanizması ve antibakteriyel spektrum: Metronidazol ve diğer 5–nitroimidazol türevleri görece ufak moleküllü ve iyonize olmayan **fazla lipofilik bileşiklerdir**. Bütün bakteri ve diğer mikroorganizma hücrelerine pasif difüzyonla kolayca girebilirler. Bunlara duyarlı olan hücrelerin **ortak özelliği,** anaerobik olmaları ve büyük negatif redoks potansiyelli elektron–taşıyıcı **ferredoksin–benzeri proteinler ve pruvat: ferrodoksin oksidoredüktaz (PFOR) enzimi** içermeleridir; bu enzim ve proteinler oksijensiz ortamda piruvatın asetil KoA'ya dekarboksilasyonu ve sonuçta glukozun etanola dönüştürülmesi için gereklidirler. Bu proteinler, hücre içinde, elektronlarını nitroimidazollere vererek onların nitro grubunu enzimatik–olmayan bir kimyasal reaksiyonla indirgerler ve onları etkin (sitotoksik) ara metabolitlere veya serbest radikallere dönüştürürler. **Bu sitotoksik maddeler** duyarlı bakteri ve protozoon hücresinin DNA'sına bağlanıp DNA sentezini inhibe ederek ve protein membranları bozarak hücrenin ölümüne neden olurlar. **İkinci bir mekanizma** nitroimidazolların, kendilerinin çok düşük redoks potansiyeline sahip olmaları nedeniyle hücredeki elektron akış zincirini bozmaları ve piruvattan H_2 oluşumunu inhibe ederek NADH ve NADPH deplesyonu (kaybı) yapmalarıdır; bunun sonucu **hücrede enerji üretimi bozulur.** Kloramfenikol gibi, anaerob bakterilere etkili olan, fakat hücre ribozomunda protein sentezini bozan ilaçlarla bakterinin gelişmesinin inhibe edilmiş olması, metronidazol ve benzeri ilaçların bakterisid etkisini azaltmaz. **Çabuk başlayan güçlü bir bakterisid etki** yaparlar. Metronidazolun anaerob bakteriler üzerindeki bakterisid etkisinin, klindamisin'in ve penisilin G'ninkinden daha çabuk oluştuğu saptanmıştır.

Zorunlu anaerob olan gram–negatif basiller (başta Bacteroides fragilis ve diğer Bacteroides'lerin çoğu olmak üzere) ve aynı nitelikteki **gram–pozitif basiller** (başta gazlı gangren etkeni Clostridium perfringens, tetanoz etkeni Clostridium tetani ve diğer Clostridium'ların çoğu olmak üzere) nitroimidazollara **çok duyarlıdırlar.** Bacteroides'lerde rezistans gelişmesi çok yavaş olmaktadır.

Sözü edilen bakteriler, nitroimidazol–olmayan diğer anti–anaerobik ilaçların ancak yüksek konsantrasyonları ile ve daha yavaş olarak inhibe edilebilirler.

Vincent anjini ve stomatitinin etkenleri olan **fusobacterium türleri** de metronidazol ve diğer nitroimidazollara çok duyarlıdırlar. Gardnerella vaginalis (Haemophilus vaginalis), Campylobacter fetus ve anaerobik–kokuslar yeterli derecede duyarlıdırlar.

Nitroimidazollar, **Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia ve Balantidium coli** gibi anaerobik protozoonlara karşı da güçlü öldürücü etkinlik gösterirler (bkz. 30. Konu).

Aerobik bakterilere ve diğer mikroorganizmalara etkisizdirler. Bunun nedeni olasılıkla, aerobik bakterilerde redoks potansiyelinin yeterince negatif olmamasıdır.

Farmakokinetik özellikleri: Nitroimidazollar fazla lipofilik bileşiklerdir; en fazla lipofilik olanı tinidazoldur. Mide–barsak kanalından (rektum mukozası dahil) çabuk ve aşağı yukarı tam olarak absorbe edilirler. Metronidazol'un oral ve rektal uygulanması ile elde edilen kan düzeylerinin, **i.v. injeksiyondan sonra oluşana yakın** olduğu saptanmıştır. Süpozituvar içinde rektuma uygulanan metronidazolun etkisi aynı dozun i.v. verilişi ile olduğu kadar çabuk başlar ve tam absorbe edilebilir. Metronidazolun i.v. verilmesi gerektiği halde bu yoldan verilemiyorsa, **rektal yoldan verilebilir.** Vajinadan az absorbe edilir. Aslında, bu ilaçların, ağızdan ve rektal yoldan verilmesinin mümkün olduğu durumlarda parenteral verilmelerine gerek yoktur; parenteral uygulama, injeksiyonluk şekillerin daha pahalı olması nedeniyle tedavinin maliyetini artırır.

Metronidazol ve diğer nitroimidazollar, plazma proteinlerine düşük oranda (% 20) bağlanırlar. Dokulara ve vücut sıvılarına **iyi dağılırlar.** SSS, BOS, abse içeriği, cerahat, safra, kemik, orta kulak sıvısı, süt ve plasentaya kolay nüfuz ederler. Tinidazol'un BOS'taki konsantrasyonunun, menenjleri normal olan insanlarda bile plazmadakinin yaklaşık % 80'ine eşit olduğu bulunmuştur. Bu oran metronidazol için % 42'dir.

Nitroimidazolların **metabolizmaları,** metronidazol ile etraflı olarak incelenmiştir. Metronidazol, karaciğerde asidik ve hidroksilli metabolitlere dönüştürülmek suretiyle önemli ölçüde metabolize edilir. Metabolitlerinden bazılarının da antibakteriyel etkinliği vardır. Ayrıca **safra içinde itrah** edilir ve safradaki konsantrasyonu çok yüksektir; verilen dozun % 6–15'i feçesle atılır. Karaciğer yetmezliğinde plazmadaki konsantrasyon yükselir ve doz ayarlanması gerekir. Metronidazolun dozunun yaklaşık % 15'i değişmeden idrarla atılır. Böbrek yetmezliği metronidazolun farmakokinetiğini önemsiz derecede değiştirir. Metronidazol, ornidazol ve tinidazol'un **eliminasyon yarılanma–ömürleri** sırasıyla yaklaşık 9.5, 11 ve 12 saat olarak bulunmuştur.

Kullanılış: Nitroimidazoller anaerob bakteri infeksiyonlarının tedavisi ve profilaksisi için ağızdan veya intravenöz olarak kullanılırlar. Metronidazol rektal yoldan da verilebilir.

Metronidazol erişkinlerde, ağızdan genellikle günde 1–2 g dozunda kullanılır; bu doz 6 veya 12 saat ara ile 500 mg şeklinde verilir. Ağızdan ilaç alamayan hastalara aynı doz aynı aralarla rektal verilebilir. Ağır infeksiyonlarda, intravenöz olarak başlangıçta 15 mg/kg dozunda (70 kg ağırlığında bir erişkinde yaklaşık 1 g) yükleme yaptıktan sonra, 6 saatte bir bu dozun yarısı verilir; bir kezlik doz 100 ml'lik solüsyon şeklinde 1 saat süren i.v. infüzyonla uygulanır. Bu şekilde oluşan doruk konsantrasyon 20 μg/ml olup minimum bakterisid konsantrasyonunun (MBK'nin) epeyce üstündedir.

Ornidazol aynı indikasyonlarda ağızdan başlangıç dozu olarak 1000 mg, daha sonra 12 saat ara ile 500 mg dozunda verilir; i.v. infüzyonla günde 1.5 g veya 8 saat ara ile üç kez 0.5 dozunda kullanılır. Kullanılış yerleri, aşağıda tinidazol için belirtilenlerin aynıdır.

Tinidazol etkileri ve kullanılış yerleri bakımından metronidazola benzer, ondan daha uzun etkilidir. Anaerobik infeksiyonların tedavisi için ağızdan ilk doz olarak 2 g ve sonra günde bir kez 1 g verilir; bu doz yarıya bölünerek sabah ve akşam 0.5 g olarak da verilebilir. Yemek sırasında veya yemekten sonra alınmalıdır. İntravenöz verilişi, günde bir kez 800 mg dozunda 400 ml parenteral sıvı içinde 30 dakikadan kısa olmayan bir süre boyunca infüzyon suretiyle yapılır. İntravenöz doz gerekirse 1600 mg'a yükseltilir; bu takdirde 800 ml sıvı içinde 1 saatten kısa olmayan infüzyonla verilir. Karın ameliyatlarında postoperatif infeksiyonların profilaksisi için ameliyattan yaklaşık 12 saat önce 1600 mg dozunda i.v. infüzyonla tek doz halinde uygulanır veya bu dozun yarısı ameliyattan 1–2 saat önce ve diğer yarısı 12 saat sonra aynı şekilde uygulanır. Ayrıca barsak amibiyazisi, Giardia ve trikomonas gibi protozoon hastalıklarında da kullanılır.

Metronidazol, ornidazol ve tinidazol aşağıda açıklanan **aynı indikasyonlarda kullanılırlar.**

(i) Genellikle anaerob bakterilerin de katıldığı **karma patojen floranın neden olduğu karın–içi ve pelvis–içi infeksiyonların tedavisi:** Doğal olarak veya travma ya da ameliyat sonucu meydana gelen karın–içi infeksiyonların ve doğumdan sonra veya düşük ya da jinekolojik ameliyat sonucu ortaya çıkan pelvis–içi infeksiyonların tedavisinde metronidazol ve diğer nitroimidazollar bir aminoglikozid (gentamisin gibi) ile birlikte uygulanırlar. Alternatif bir kombinasyon klindamisin ile aminoglikozid kombinasyonudur.

(ii) Elektif kolon ameliyatlarında veya apendisektomilerde ve pelvis içindeki ameliyatlarda **postoperatif peritonit, pelvis infeksiyonu ve yara infeksiyonlarının profilaksisi.** Bu amaçla i.v. veya rektal kullanılabilirler. Genellikle bir aminoglikozidle kombine edilirler.

(iii) **Beyin abseleri ve B. fragilis menenjitinin tedavisi:** Nitroimidazolların beyin ve BOS içine yüksek oranda sokulmaları, bu indikasyonlarda terapötik değerlerini artırır.

(iv) **Anaerobik bakterilerin neden olduğu osteomyelit, septik artrit ve endokardit'in tedavisi.**

(v) **Dental ve oral infeksiyonların tedavisi:** Birçok oral infeksiyon türünün tedavisinde, amoksisilin ve benzeri penisilinler kullanılabilir. Hasta penisilinlere alerjik ise veya infeksiyon nedeni olan anaerob bakteriler beta-laktamaz üretmesi nedeniyle penisilinlere rezistan ise penisilinlerin alternatifi metronidazol veya diğer nitroimidazol türevleridir. Ayrıca ağızda meydana gelen ve Vincent infeksiyonu diye de bilinen **akut nekrotizan gingivitis'in** ve **pericoronitis'in tedavisi**nde metronidazol birinci seçenektir ve amoksisilin onun alternatifidir. Bu indikasyonlarda metronidazol ağızdan 3 gün süreyle günde 3 kez 200 mg verilir, perikoronitis'te daha uzun süre vermek gerekebilir. **Akut ülseratif gingivitis**'in tedavisinde metronidazol veya tinidazol da kullanılabilir. Üç günlük tedavi yeterli olabilir.

(vi) **Non–spesifik vajinit (bakteriyel vajinozis)'in tedavisi:** Bu hastalıkta egemen olan patojen flora Gardnerella vaginalis ile Bacteroides ve Peptococcus türleri gibi anaerob bakterilerdir. Ağızdan 7 gün süre ile günde 2 kez 0.5 g metronidazol etkilidir.

(vii) **Meme, koltukaltı, perirektal ve diğer ciltaltı abseleri:** Bu tür abse olgularının 1/3 kadarında anaerobların egemen patojen oldukları gösterilmiştir; diğer bir patojen etken stafilokoklardır. Bu olguların tedavisi için cerrahi drenajdan sonra, metronidazol ile tedavinin nüksü önlediği ve tam şifa oluşmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır.

(viii) **Diğer bakteriyel infeksiyonların tedavisi:** Yukarıda sayılan söz konusu ilaçların antibakteriyel spektrumu içinde belirtilen Clostridium türlerinin yaptığı infeksiyonlardan **gazlı gangrenin (klostridyal myonekroz) tedavisi**nde ve profilaksisinde i.v. benzilpenisiline alternatif olarak metronidazol kullanılabilir. **Tetanozun tedavisi**nde ilk sıra ilaç olan 5000 ünite i.m. tetanoz immün globülünine ek olarak günde 20.000.000 ünite i.v. benzilpenisilin uygulanır; **hasta penisiline alerjikse** i.v. infüzyonla metronidazol tedavisi yapılır. **Konvülsiyonları önlemek için** diazepam da kullanılır. Tedaviden sonra tam tetanoz aşısı şeması uygulanır. Her iki durumda **da yaraya debridman** yapılır.

Metronidazol, Clostridium difficile'ye bağlı olarak, çeşitli antimikrobik ilaçlarla tedavi sırasında bir yan tesir olarak meydana gelen **psödomembranöz kolit ve enterokolit**'in tedavisinde en tercih edilen ilaçtır. Bu indikasyonda ağızdan günde 4 kez 250 mg dozunda 10 gün uygulanır. Fistüllü Crohn hastalığının tedavisinde uzun süre kullanılmaları halinde yararlı olabilirler. **Helicobacter pylori**'ye karşı etkinliği nedeniyle peptik ülser tedavisinde bu bakteriyi eradike etmek için amoksisilin veya klaritromisin ile birlikte kullanılır (bkz. 95. Konu). Ayrıca **dekubitus ülserlerinde** ve **bacak ülserlerinde** de ağız yolundan kullanılabilir.

(ix) **Trikomoniyazis, amibiyazis ve jiardiyazis gibi protozoon infeksiyonlarının** ve **helmintiyazisin tedavisi:** Nitroimidazolların antiprotozoal ilaç olarak kullanılışına 30. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir. Ayrıca helmint türü bir parazit olan Dracunculus infeksiyonlarında kullanılır.

(x) Terminal dönemdeki hastalarda deri üzerinde gelişebilen, anaerob bakteriler ile **infekte mantarımsı ("fungating") tümörlerin tedavisi**nde düzenli pansuman ve antibakteriyel koruyucu tedavi yanında **kötü kokuyu azaltmak için** sistemik ve lokal metronidazol da uygulanabilir.

Püstüllü ve papüllü bir cilt hastalığı olan **rozasenin tedavisi** için de metronidazol kullanılabilir.

Yan tesirleri: Nitroimidazoller genellikle düşük oranda ve hafif yan tesirler oluştururlar. En sık görülen yan tesirleri **gastrointestinal sistemle ilgili olanlar**dır. Diğer nitroimidazollere oranla daha uzun bir süredir kullanılan metronidazolun yan tesirleri aşağıda belirtilmiştir. Bunlardan bir kısmı diğerleri ile de oluşur.

Metronidazol kullananlarda bulantı, kusma ve metalik bir tat duyumsama seyrek, fakat diğer yan tesirlere oranla en fazla görülen yan tesirlerdir. Daha seyrek olarak diyare, dilde "kıllanma", glossit ve stomatit yapabilir ve bunlarla birlikte bazen ağızda Candida infeksiyonu gelişir. Daha da seyrek görülen ciddi bir yan tesiri periferik nöropati ve ensefalopatidir. Uzun süre ve yüksek dozda kullananlarda ortaya çıkabilir. Bu bozukluklar geri-dönüşlüdür. Geri-dönüşlü nötropeni oluşturduğu bildirilmiştir; nitroimidazol çekirdeğinin kemik iliğini deprese etme potansiyeli vardır.

Metronidazol alan hastaların idrarı, bir azo metabolitinin varlığı nedeniyle koyu kırmızı–kahve rengi çıkar. Serum SGOT düzeyini ölçmek için kullanılan testleri bozar; yanlış olarak sıfır sonuç oluşturur.

Metronidazol alan hastaların bazıları, fakat hepsi değil, **alkol aldıklarında** kendini karın krampları, bulantı, yüz kızarması, sıkıntı duyumsama ve başağrısı ile gösteren **disulfiram–benzeri reaksiyon** oluşur; bunun nedeni etil alkol metabolizmasının metronidazol tarafından inhibe edilmesidir. Aynı reaksiyon tinidazol tedavisi altındaki hastalarda da oluşur; fakat ornidazol'un böyle bir etkileşme yapmadığı bildirilmiştir.

Kısıtlı sayıda gebe kadın üzerinde yapılan incelemeler, gebelikte metronidazol kullanılmasının bebekte deformite oluşturmadığını göstermiştir. Ancak bakteriler üzerindeki mutajenik etkisi olduğu dikkate alınarak gebelerde kullanılmasından mümkün olduğu kadar kaçınmak, yüksek dozda kullanmamak ve ilk üç ayda hiç kullanmamak tavsiye edilir. Emziren kadınların sütüne geçer; bunun bebekte bir reaksiyon yaptığı görülmemişse de emzirenlerde kullanılması tavsiye edilmez.

Metronidazol, rasemik **varfarin'in metabolizmasını inhibe ederek,** yarılanma ömrünü uzatır ve etkinliğini artırır. Bu etkileşme, ilginç olarak stereospesifiktir; sadece S(–) –varfarin veya rasemik varfarin ile olur. R(+) – varfarin ile olmaz.

III. Polipeptid Yapılı Antibiyotikler

Bu grupta bulunan antibiyotikler kompleks bir polipeptid yapısına sahiptirler. Fazla polar olan peptid grubu bir yağ asidine bağlanmıştır. Bu nedenle moleküllerinde hidrofilik ve lipofilik nitelikte iki ayrı kutup bulunur. Deterjan özelliği bulunan **yüzeyde aktif maddeler**dir. İçerdikleri amino asidlerin amino grupları nedeniyle kimyaca,bazik (katyonik) deterjan olarak kabul edilirler. Diğer katyonik deterjanlar gibi, sabun ve benzeri anyonik deterjanlar tarafından inaktive edilirler. Bakteri hücresinin **sitoplazmik membranınm permeabilitesini arttırmak** suretiyle bakterisid etki yaparlar. Diğer bir bakterisid antibiyotik grubunu oluşturan penisilinlerden farklı olarak, gelişmesini tamamlamış ve üremesi durmuş bakterileri de yok ederler.

Bu grupta **polimiksinler, basitrasin ve tirotrisin** bulunur. Hepsinin, tedavi edici dozlarda sistemik olarak verildikleri takdirde konak hücreleri üzerinde de toksik etkisi vardır. Konak hücresi ile bakteri arasında **fazla selektiflik göstermezler.** Polimiksinler hariç diğerleri lokal uygulama için kullanılırlar. Basitrasin polimiksinlerden farklı olarak gram–pozitif bakteriler (özellikle stafilokoklar ve Clostridium difficile) üzerine de etkilidir. Tirotrisin çok az ve sadece lokal kullanılan bir antibiyotiktir.

Polimiksin B

Polimiksin B, **sülfat veya metilsülfat tuzu şeklinde** kullanılır ve bu gruptaki ilaçlar içinde diğerlerine göre en az toksik olanıdır. Polimiksin B'nin 1 μg'ı 10 üniteye eşittir. Antibakteriyel **spektrumu oldukça dardır.** Sadece **gram–negatif aerobik basillere karşı** etkilidir. Bunlar arasında Shigella grubu bakteriler, Pseudomonas, Enterobacter, Klebsiella pneumoniae, E. coli ve Acinetobacter baumanii bulunur. Salmonella'lar üzerinde in vivo etkinliği yoktur. Proteus türleri gerek in vitro ve gerekse in vivo olarak genellikle duyarlı değildirler.

Polimiksin B sülfat, **hızlı ve güçlü bir bakterisid etkiye** sahiptir. Duyarlı bakterilerde nadiren rezistans meydana gelir. Ağız yolundan verildiğinde gastrointestinal kanaldan absorbe edilmez. İntramüsküler injeksiyon yerinden çabuk absorbe edilir; bu yoldan verildiğinde maksimum kan düzeyine iki saatte erişir ve 12 saat kadar yeterli düzeyi korur. Beyine ve serebrospinal sıvıya geçmez. İtrahı böbreklerden glomerüler filtrasyon suretiyle ve yavaş olur. İdrarda kandakinden 10– 20 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozunun ayarlanması gerekir. Safra içine itrah edilmez. Lokal uygulandığında cilde ve mukozalara fazla nüfuz edemez. Hücre içine girme yeteneği düşüktür; hücre membranında tutulur. Cerahat ve nekrotik dokuda birikir.

Polimiksin B sülfat'ın en yaygın kullanılış yeri, göz, cilt, bronşlar, dış kulak yolu ve vücut boşluklarının gram–negatif basillere (özellikle Pseudomonas'a) bağlı infeksiyonlarında cilt veya göz merhemi, kulak damlası, toz, aerosol veya solüsyon şeklinde lokal kullanılmasıdır. Bu lokal preparatlardan bazılarına basitrasin de katılmıştır. **Parenteral kullanılışta kolistin, polimiksin B sülfatın yerini almıştır.**

Yan tesirleri: Parenteral uygulanması halinde, görme bozukluğu, ağız etrafında ve bazen ekstremitelerin uç kısımlarında parestezi gibi sinirsel toksite (nörotoksisite) belirtileri yapabilir. Nefrotoksik etkisi de vardır.

Kolistin (Polimiksin E)

Kolistin, sülfat veya sodyum metilsülfat (metansülfonat) tuzu şeklinde kullanılır; son şekline **kolistimetat sodyum** adı verilir. **Sülfat tuzu ağızdan, kolistimetat ise parenteral olarak kullanılır.** Antibakteriyel spektrumu ve etki gücü bakımından polimiksin B'den önemli bir fark göstermez. Nefrotoksik etkisi onunkinden biraz daha azdır. Antipsödomonal penisilinler, 3. kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidler gibi daha az toksik antibiyotiklere **rezistan Ps. aeruginosa ve diğer gram–negatif basil infeksiyonlarının tedavisi için** parenteral kullanılır. Özellikle rezistan Pseudomonas aeruginosa infeksiyonlarının tedavi-

sinde alternatif ilaç olarak terapötik değeri vardır. **Kolistin sülfat** ağızdan alınmak suretiyle barsaktaki lokal etkisinden yararlanılarak nötropenik hastalarda (genellikle nistatinle birlikte) **kalın barsak sterilizasyonu** yapmak amacıyla kullanılır. Ayrıca sistik fibrozis tedavisinde solüsyonu nebülize edilerek hava yoluna inhalasyonla lokal uygulanır ve standard sistemik antibiyotik tedavisine yardımcı olur.

Kolistimetat'ın intramüsküler injeksiyon yerinden absorpsiyonu ve böbreklerden itrahı yavaş olur. Tek bir dozunun yaptığı etkin kan düzeyi 8 saat kadar devam eder. İntramüsküler yoldan günde 2.5 – 5 mg/kg dozunda kullanılır ve bu doz 2 kezde verilir. Duyarlı bakterilere bağlı ağır infeksiyon hallerinde 75 mg dozunda intravenöz yoldan yavaş infüzyon suretiyle verilebilir. Kalın barsak sterilizasyonu için ağızdan 8 saatte bir 150-300 mg (1.500.00-3.00.000 Ü) dozunda verilir. Kolistin sülfat, polimiksin B için belirtildiği şekilde lokal olarak da kullanılabilir. Türkiyede sadece, lokal kullanılan preparatları pazarlanmıştır.

Kolistin ve kolistimetat **yan tesirleri bakımından polimiksin B'ye benzerler.**

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **RİFAMPİSİN MÜSTAHZARLARI**
   - Bak. 28. Konunun sonu.
2. **RİFAMİSİN SODYUM MÜSTAHZARLARI:**
   - Rifosin Ampul İ.M. (Sanofi Aventis):125 mg rifamisin SV sodyum (+lidokain hidroklorür) /1,5 ml, 1x1,5 ml ampul/kutu; 250 mg rifamisin SV sodyum (+lidokain hidroklorür) /3 ml 1x3 ml ampul/kutu.
   - Rifetem Ampul (İ.E.Ulagay): 250 mg rifamisin SV sodyum (lidokain hidroklorür)/3 ml, 1x 3 ml ampul/kutu.
3. **VANKOMİSİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Edicin Flakon İ.V (Sandoz): 500 mg vankomisin, 1 flakon/kutu; 1000 mg vankomisin, 1 flakon/kutu
   - Vancotek Enjektabl Solüsyon Hazırlamak İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon İ.V (Koçak): 500 mg vankomisin, 1 flakon/kutu; 1000 mg vankomisin, 1 flakon/kutu
4. **TEİKOPLANİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Targocid Flakon İ.M/İ.V (Sanofi Aventis): 200 mg teikoplanin, 1 flakon/kutu; 400 mg teikoplanin, 1 flakon/kutu
   - Tekosit Flakon İ.M/İ.V (Koçak): 200 mg teikoplanin, 1 flakon/kutu; 400 mg teikoplanin, 1 flakon/kutu
5. **FUSİDİK ASİD MÜSTAHZARLARI:**
   - Fucidin Krem (Abdi İbrahim): % 2 fusidik asit, 20 g tüp/kutu
   - Fucicort Krem (Abdi İbrahim): % 2 fusidik asit ve % 0.1 Betametazon valerat, 30 g tüp/kutu
   - Stafine Krem (Koçak): % 2 fusidik asit, 15 g tüp/kutu
   - Stafine Cort Krem (Koçak): % 2 fusidik asit ve % 0.1 Betametazon valerat, 30 g tüp/kutu
6. **MUPİROSİN MÜSTAHZARLAR:**
   - Bacoderm Pomad (Bilim): %2 mupirosin, 15 g tüp/kutu
   - Bactroban Krem (GlaxoSmithKline): % 2 mupirosin, 15 g tüp/kutu
   - Bactroban Pomad (GlaxoSmithKline): %2 mupirosin, 15 g tüp/kutu
7. **METRONİDAZOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Flagyl Film Tablet (Eczacıbaşı): 500 mg metronidazol, 20 tablet/kutu
   - Flagyl İnfüzyon torbası (Eczacıbaşı): % 0,5 metronidazol içeren enjektabl solüsyon, 100 ml infüzyon torbası
   - Metrosel İnfüzyon torbası (Osel): % 0,5 metronidazol içerenenjektabl solüsyon, 100 ml infüzyon torbası
   - Neo-Penotran Vajinal ovül (Embil): 500 mg metronidazol, 14 ovül /kutu
   - Neo-Penotran Forte vajinal ovül (Embil): 750 mg metronidazol ve 200 mg mikonazol,7 ovül/kutu
   - Neo-Penotran Forte-L- vajinal ovül (Embil): 750 mg metronidazol, 200 mg mikonazol ve 100 mg lidokain, 7 ovül/kutu (İ.E. Ulagay)
   - Nidazol Film Tablet (İ.E. Ulagay): 250 mg metronidazol, 20 tablet/kutu; 500 mg metronidazol, 20 tablet/kutu
   - Nidazol-M Vajinal Tablet (İ.E. Ulagay): 500 mg metronidazol ve 100 mg mikonazol, 14 tablet/kutu
   - Nidazol Solüsyon İ.V (İ.E. Ulagay): % 0.5 metronidazol içeren enjektabl solüsyon, 100 ml infüzyon şişesi
   - Roza Jel (İ.E. Ulagay): % 0.75 metronidazol, 30 g tüp/kutu
   - Roza Krem (İ.E. Ulagay): % 1 metronidazol ve % 2 üre, 30 g tüp/kutu
8. **ORNİDAZOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Biteral Film Kaplı Tablet (Deva): 250 mg ornidazol, 20 tablet/kutu; 500 mg ornidazol, 10 tablet/kutu
   - Biteral Vajinal Tablet (Deva): 500 mg ornidazol, 3 tablet/kutu.
   - Biteral Steril Ampul İ.V. Enfüzyon (Deva): 500 mg ornidazol/3 ml,1x 3 ml ampul/kutu.
   - Ornisid Film Tablet (Abdi İbrahim): 250 mg ornidazol, 20 tablet/kutu
   - Ornisid Fort Film Tablet (Abdi İbrahim): 500 mg ornidazol, 10 tablet/kutu.
   - Ornisid Vajinal Tablet (Abdi İbrahim): 500 mg ornidazol, 3 tablet/kutu.
   - Ornitop Film Tablet (Toprak): 250 mg ornidazol, 20 tablet/kutu; 500 mg ornidazol, 10 tablet/kutu
9. **TİNİDAZOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Gynomax Vajinal ovül (Embil): 150 mg tinidazol ve 100 mg tiokonazol, 7 ovül /kutu

24. Konu
FLUOROKİNOLONLAR

Giriş • Antibakteriyel spektrum • Etki mekanizması • Rezistans • Farmakokinetik özellikleri • Kullanılış • Fluorokinolon Türleri • Siprofloksasin • Ofloksasin • Norfloksasin • Enoksasin • Fleroksasin • Pefloksasin • Lomefloksasin • Levofloksasin • Grepafloksasin • Sparfloksasin • Travofloksasin • Moksifloksasin ve gatifloksasin •Yan tesirleri • Etkileşmeler • Müstahzar Örnekleri •

Fluorokinolonlar, **6–fluoro–4–kinolonkarboksilik asid türevleridir.** Nerdeyse hepsi, 7 numaralı karbon atomuna bağlanmış bir piperazin halkası içerirler. Esas olarak, 1, 5, 7 ve 8 numaralı karbon atomları ve/veya piperazin halkası üzerindeki substituentleri değiştirmek suretiyle birçok fluorokinolon ilaç türü üretilmiştir. Sistemik infeksiyonlara karşı en sık kullanılan fluorokinolon çok sayıda patojen mikroorganizmaya etkili olması ve en fazla denenmiş olması, nedeniyle siprofloksasindir. Türkiyede halen siprofloksasin, lomefloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, norfloksasin, ofloksasin, pefloksasin ve enoksasin olmak üzere sekiz fluorokinolon pazarlanmıştır.

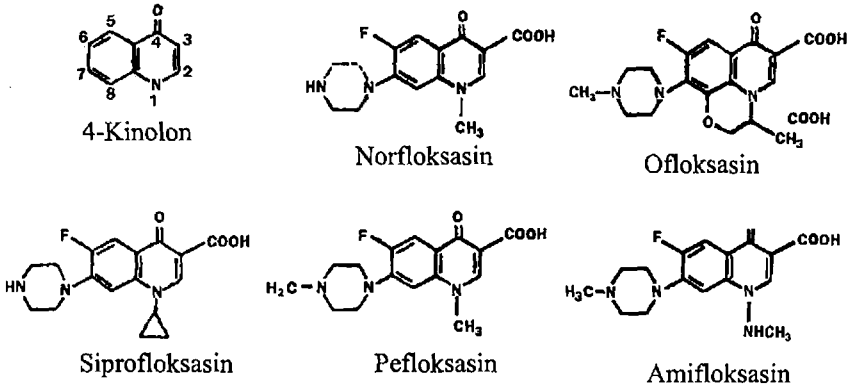
Fluorokinolonlar kimyaca suda çözünen **fazla lipofilik** bileşiklerdir. **Geniş spektrumlu, hızlı etkili bakterisid** olmaları en önemli üstünlükleridir.

Antimikrobik spektrum: Fluorokinolonların, yukarıda belirtildiği gibi spektrumu geniştir. Etkiledikleri bakteriler ve diğer mikroorganizmalar şunlardır: **(i) Gram–negatif basiller:** E. coli, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Serratia marcescens, Proteus ve Yersinia enterocolitica gibi **Enterobacteriaceae türleri** ve H. influenzae, Legionella pneumophila, Pseudomonas aeruginosa, Campylobacter türleri ve Acinetobacter. **(ii)** Penisiline–rezistan **Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis** (menengokoklar), Moraxella catarrhalis, Vibrio cholerae ve Corynebacterium jeikeium gibi gram-negatif kokuslar ve basiller. **(iii) Streptokok türleri**ne karşı etkinlikleri (moksifloksasin, levofloksasin ve gatifloksasin hariç) zayıftır. **(iv) Chlamydia** trachomatis ve Mycoplasma pneumoniae. **(v) Mycobacterium tuberculosis** ve diğer mikobakteriler. Stafilokokların çoğu fluorokinolonlara rezistandır; metisiline-rezistan stafilokok infeksiyonlarında kullanılmamalıdırlar.

Yukarıda sayılan patojenlerden bazılarının yaptığı infeksiyonlara karşı terapötik etkinlikleri bakımından ikinci veya üçüncü sırada yer alırlar ve ilk alternatif olan ilaç yerine, duruma ve koşullara göre kullanılabilirler (Serratia marcescens, Legionella, metisiline–rezistan stafilokok, Campylobacter, Chlamydia, Moraxella ve gonokok infeksiyonları ve H. influenzae menenjitinde olduğu gibi). Ps. aeruginosa infeksiyonları ve metisiline–rezistan stafilokok infeksiyonları gibi önemli tedavi sorunu yaratan durumlarda etkili olmaları en önemli özellikleridir; ancak idrardaki konsantrasyonlarda Ps. aeruginosa'ya yeterli derecede etkili oldukları halde dokulardaki konsantrasyonlarda etkinlikleri yeterli değildir. **Shigella ve Salmonella**'ların yaptığı gastroenteritlerde, siprofloksasin, en tercih edilen ilaçtır. Sistemik Salmonella infeksiyonlarında da (tifo gibi) siprofloksasin en tercih edilen ilaçlardan biridir. Gram–pozitif bakterileri (stafilokoklar hariç) inhibe etmek için gereken konsantrasyonları, gram negatifler için gerekenden genellikle daha yüksektir; bunlardan çoğunun S. pneumoniae dahil streptokoklara etkinlikleri yetersizdir. Bacteroides'ler gibi **anaeroblara karşı,** gatifloksasin ve moksifloksasin hariç etkili değildirler. Penisilinler, sefalosporinler veya aminoglikozidler gibi aynı yerlerde kullanılan antibiyotiklere karşı çapraz–rezistans oluşturmazlar; onlarla birlikte kullanılabilirler. M. tuberculosis M. leprae ve diğer mikobakteriler üzerindeki klinik etkinlikleri kanıtlanmıştır.

İnsan hücreleri içine kolaylıkla girebildiklerinden **intraselüler yerleşim gösteren** duyarlı patojenlere de etkilidirler.

Etki mekanizması: Fluorokinolonlar bakterilerin sitoplazması içine girerler ve orada DNA'yı negatif supersarmal (supercoil) durumuna getiren **DNA jiraz** (bakteriyel topoizomeraz II) enzimini ve **topoizomeraz IV'ü** inhibe ederler; böylece bakteri DNA çift-ipliklerindeki ipliklerin (zincirlerin) birbirinden ayrılmasını, DNA replikasyonunu ve DNA transkripsiyonunu bozarlar ve ayrıca DNA'yı zedelerler. Bakterilerin çoğunda primer etki yerleri topoizomeraz IV'tür. Gram-negatif bakterilerde ise fluorokinolonların primer etki yerleri DNA jirazdır. Bu ilaçlar



Şekil 25.1. 4-Kinolon'un ve bazı fluorokinolonların kimyasal yapıları.

adıgeçen enzimlerin DNA ipliklerini kesme ve yapıştırma işini ("splicing") yapan alt–birimini etkilerler, diğer (beta) alt–birimine dokunmazlar (sonuncu alt–birim novobiosin tarafından inhibe edilir); bu alt–birimlerden herhangi birinin inaktivasyonu DNA'nın negatif supersarmal duruma geçmesini engeller.

Bakteri hücrelerinde DNA çift–ipliği ileri derecede burulmuş ve ayrıca, kıvrılmış durumdadır. Burulma sonucu DNA, **negatif supersarmal** haline geçer; supersarmal şeklinde olma ve kıvrılma, DNA molekülünün işgal ettiği mekanı küçültür; açılmış durumda yaklaşık 1300 μm uzunluğunda olan DNA çift–ipliğinin bakterinin yaklaşık 2 μm^3'lük iç hacmine sığması böylece mümkün olur. Öte yandan DNA çift-ipliğini (çift heliksi) oluşturan iki ipliğin, birbirinden replikasyon veya transkripsiyon yapılacak bölgede ayrılması ve bu iki olayı gerçekleştiren enzimlerin ipliklere yanaşabilmeleri için bir aralık oluşturması gerekir. Oysaki tıpkı iki ipten oluşan bir halatta olduğu gibi birbiri etrafına burulmuş iki ipten oluşan halatın bir yerinde araya bir çomak sokarak ayrılması bu noktanın önünde burulmanın daha da artmasına neden olur. Biyoloji terimleriyle ifade edersek bu olay DNA ipliklerinin aralanma (ayrılma) yerinin önünde aşırı derecede burulmasına yani aşırı bir pozitif sarmal oluşmasına ("positive supercoiling"e) neden olur, replikasyon ve transkripsiyon için gerekli olan aralanma mümkün olmaz. Bu durumda yukarıda adı geçen iki bakteriyel enzim, ortaya böyle bir mekanik engel çıkmaması için DNA çift ipliğinin iki ipliğini keser ve onları replikasyon ve transkripsiyonun cereyan edeceği segment boyunca sürekli negatif sarmal haline getirir ve bu esnada o segmentte replikasyon veya transkripsiyon olayı gerçekleştirilir; kesilen iplikler daha sonra diğer uçlarıyla yapıştırılarak onarılır ("sealing") ve çift iplikler tekrar negatif supersarmal haline yani istirahat halindeki durumlarına geri getirilir. Bu enzimlerin etkisiyle gerçekleştirilen yukarıdaki proçes DNA çift-ipliğinin **bir ucundan diğer ucuna kadar sürekli tekrarlanarak** DNA çift-ipliklerinin tümünün replikasyonu veya transkripsiyonu tamamlanır. Fluorokinolonlar tarafından yukarıda belirtilen iki bakteriel enzimin inhibisyonu bakteri DNA'sının replikasyonu ve transkripsiyonu için zorunlu olan pozitif super sarmalın gevşeyip negatif supersarmala geri dönüşünü yani açılıp kapanma olayını önlerler ve böylece replikasyon veya transkripsiyon yapılması mümkün olmaz. Sonuçta fluorokinolonların etkisine maruz kalan bakteriler bölünemezler, anormal şekilde uzayarak ölürler.

Bazılarının (siprofloksasin ve ofloksasin gibi) ayrıca bakteri sitoplazma membranını zedeledikleri ve hücre içeriğinin dışarı kaçmasına neden oldukları ileri sürülmüştür. Bu iki ilaç diğer fluorokinolonlardan daha güçlü anti–bakteriyel etkinlik gösterir. İnsan hücrelerinin çekirdeğinde DNA jiraz yoktur; aynı işlevi yapan ve bu enzime benzeyen bir **topoizomeraz II** türü, DNA'ların kıvrılmasında rol oynar; fakat insan DNA'sı supersarmal haline sokulmaz. Fluorokinolonların insan topoizomeraz II'si üzerindeki inhibitör etkinliği, bakteri DNA jirazı üzerindekine göre 54–2460 kez daha düşüktür. Bu durum, kinolonların öldürücü etkilerini selektif olarak bakteride oluşturmalarını ve insan hücresinde belirgin bir toksik etki yapmamalarını açıklar.

Rezistans: Fluorokinolonların tarihsel olarak öncüsü olan ve aynı antibakteriyel etki mekanizması ile bakterileri öldüren **nalidiksik** aside karşı hızlı bir şekilde ve görece sık rezistans gelişir. Bu olay, genellikle, DNA jirazın alfa alt–biriminin sentezini düzenleyen **kromozomal *gyrA/gyrB* genlerinde tek–aşamalı mutasyona** bağlıdır. Bu şekilde nalidiksik aside rezistans kazanan mutantlar, fluorokinolonlara karşı belirgin bir–çapraz rezistans göstermeyebilirler.

Sözü edilen genlerde **başka bir yerdeki tek–aşamalı mutasyon** da fluorokinolonlara rezistans gelişmesinde rol oynar ve bunun neden olduğu rezistans genellikle düşük derecede olur. Bu tür mutasyon seyrek olarak görülür (1: 10^9'dan az). Nalidiksik aside rezistans gelişmesi ile ilgili mutasyona göre en az 300 kez daha seyrek olur; stafilokoklar ve Ps. aeruginosa hariç diğer bakterilerde klinik yönden sorun oluşturmaz. Topoizomeraz IV genindeki mutasyon da rezistansa yol açabilir.

Fluorokinolonlara karşı rezistans gelişmesinin **ikinci mekanizması**, duyarlı bakterilerin dış duvarları içinden geçen **porin kanallarının bozulması** sonucu, bakteri içindeki etki yerine ulaşabilmek için hücre içine girmesi gereken fluorokinolon miktarının azalmasıdır. Membran permeabilitesindeki bu azalmanın nedeni, **dış duvar porini**nin (OmpF proteininin) (bkz. 16. Konu, Şekil 16.2) sentezinin iki genetik lokustaki mutasyon sonucu azalmasıdır.

Önemli bir nokta, yukarıda belirtilen ve mutasyonları sonucu rezistansa yol açan genlerin plazmidler üzerinde değil, **kromozom üzerinde** bulunmasıdır. Fluorokinolonlara karşı plazmid–aracılı rezistans veya kromozomdan plazmide geçen rezistans genlerine bağlı rezistans oluşması olağan-dışı bir durumdur. Bu durum, rezistansın bakteri hücreleri ve türleri arasında yayılmasını kısıtlar. Bakteri bir fluorokinolon türevine karşı rezistans kazandıktan sonra, diğer fluorokinolonlara çapraz–rezistans gösterir. Porin yapısının bozulmasına bağlı rezistans gelişmişse o tür porin içindeki kanallardan içeri giren tetrasiklinler, kloramfenikol ve sefoksitin'e de rezistans (çoklu-rezistans) gelişebilir.

Ps. aeruginosa dahil birçok bakteri türünde sitoplazma membranında bulunan ve ilacı bakteri hücresi dışına pompalayan çeşitli **dışa–atım (efluks) sistemleri**nin (proteinlerinin) oluşmasının da fluorokinolonlara karşı rezistansta rol oynadıkları gösterilmiştir.

Klinikte kullanılma sıklığı ile orantılı bir hızda bütün fluorokinolonlara karşı rezistans gelişebildiği bildirilmiştir. **Görece sık rezistans** kazandığı bildirilen bakteriler Ps. aeruginosa, Serratia marcescens, Staph. aureus ve E. coli suşlarıdır. Bazı durumlarda rezistans gelişmesi sonucu MİK'te yükselme görülmüş, fakat klinik etkinlik azalmamıştır. Halen fluorokinolonlara karşı **toplam rezistans sıklığı düşük** derecededir. İdrarda genellikle yüksek konsantrasyonda bulunduklarından, kateterli hastalar hariç, idrar yolu infeksiyonlarının tedavisi sırasında rezistans gelişmesi çok seyrek görülen bir olaydır.

Farmakokinetik özellikleri: Fluorokinolonlar lipofilik bileşiklerdir, mide–barsak kanalından genellikle iyi ab-

sorbe edilirler ve çoğu ağız yolundan kullanılırlar. Norfloksasin hariç diğerlerinin gastrointestinal absorpsiyon oranı % 60'ın üstündedir. Norfloksasin için bu oran % 30–40 kadardır. Ofloksasin, pefloksasin ve lomefloksasin tama yakın derecede (%80 – 90), siprofloksasin ise % 60–80 oranında absorbe edilir. Absorpsiyonları hızlı olur ve alındıktan 1–3 saat sonra plazmada doruk konsantrasyona ulaşırlar. Siprofloksasin ve ofloksasin en hızlı ve enoksasin en yavaş absorbe edilen üyelerdir. **Besinle birlikte alınmaları** absorpsiyon hızlarını azaltır, fakat absorpsiyon oranlarını (bu açıdan biyoyararlanımlarını) değiştirmez. Aluminyum ve mağnezyum tuzu antasidlerle, sukralfatla, kalsiyum, çinko ve demirle **şelat yaptıklarından** bu maddeler fluorokinolonların biyoyararlanımını azaltırlar. Birlikte kullanılacaklarsa bu ilaçlar fluorokinolonlardan en az 2–4 saat (siprofloksasin için 4 saat, lomefloksasin için 2 saat) önce veya en az 2 saat sonra alınmalıdır. Halen **parenteral (intravenöz) kullanılan** üç fluorokinolon vardır: siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin. Oral biyoyararlanımlarının iyi olması nedeniyle intravenöz ilaç verilen hastalar ağızdan ilaç alabilir duruma gelince hemen oral uygulamaya geçilebilir.

Fluorokinolonlar vücutta **yaygın bir dağılım** gösterirler ve ekstrasellüler ve intrasellüler sıvı kompartmanlarına girerler; bazı hücrelere ve hücre komponentlerine geridönüşlü olarak bağlanırlar. Plazma proteinlerine fazla bağlanmazlar ve bağlanma oranları %14 ile % 51 arasındadır. Vücut sıvılarındaki pH = 7.4'te genellikle en az iyonize (başka bir deyişle en fazla lipofilik durumda) olduklarından dağılmaya en elverişli durumdadırlar; amfoter bileşikler olduklarından pH'nin gerek daha asidik ve gerekse daha bazik olduğu ortamlarda toplanabilirler. **Sanal dağılım hacimleri** genellikle 2 L/kg'ın üstündedir.

Fluorokinolonların dokulara iyi sokulabilmeleri (penetrasyonları) nedeniyle, böbrek, akciğerler, bronş mukozası, çizgili kas, kalp kası, safra kesesi, prostat ve jenital kanal içindeki konsantrasyonları **plazmadakinden daha yüksektir.** Bazı üyeler hariç idrar, safra, burun salgısı, bronş salgısı, salya, prostat salgısı, ejakülat ve ciltte yapay olarak oluşturulan blister'in sıvısı içine plazmadakine göre diğer antimikrobik ilaçların çoğuna kıyasla daha yüksek oranda geçerler. **Kemik dokusunda** görece fazla toplanırlar. **Granulosit ve makrofajların içinde** yüksek konsantrasyonda toplanırlar. BOS içinde (pefloksasin hariç) düşük konsantrasyonda bulunurlar; pefloksasin'in BOS'taki konsantrasyonu serumdakinin %40'ı kadardır. Gram–negatif bakterilere karşı **postantibiyotik etkileri** (deyim için bkz. 16. Konu), aminoglikozidlerinki gibi uzundur.

Fluorokinolonlar, hücre içine kolayca girdiklerinden Legionella, Brucella, Chlamydia, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis ve M. avium intercellulare gibi hücre-içi yerleşim gösteren patojenler bu ilaçlar tarafından fluorokinolon'un türüne ve patojenin türüne göre değişen bir oranda inhibe edilirler.

Karaciğerde üyeye göre değişen bir oranda, **sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından metabolize edilirler.** Bu, genellikle, piperazin halkası üzerinden oksidlenme suretiyle olur. Pefloksasin karaciğerde görece fazla metabolize edilir (% 85); bazı metabolitleri antibakteriyel etkinlik gösterir. Aşağıda açıklandığı gibi, ofloksasin, levofloksasin, lomefloksasin ve norfloksasin karaciğerde fazla bir değişmeye uğramaksızın böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tübüler salgılama suretiyle itrah edilirler. Siprofloksasin ve enoksasin'in yarıdan azı karaciğerde metabolize edilir ve bu iki ilacın değişmemiş kısmı kısmen safra içinde itrah edilir; siprofloksasin karaciğer ve safrada oldukça yüksek konsantrasyon oluşturan bir fluorokinolondur. Fluorokinolonların **safradaki konsantrasyonları,** plazmadakinin genellikle 2–10 katı veya daha fazladır. Norfloksasinin % 15'inden az bir kısmı karaciğerde metabolize edilir, büyük bir kısmı değişmeden böbreklerden itrah edilir. **Ofloksasin** ve **levofloksasin** vücutta en az metabolize edilen fluorokinolonlardır ve bu ilaçların büyük kısmı böbreklerden değişmeden itrah edilir. **Norfloksasin, oflaksasin** ve **levofloksasin'in idrardaki konsantrasyonu,** plazmadakinin 300–400 katına eşit veya daha fazladır; bu nedenle bu fluorokinolonlar idrar yolu infeksiyonlarında tercih edilirler. Orta derecede böbrek yetmezliği olan olgularda fluorokinolonların dozlarının ayarlanması gerekmez. Böbrek hastasında kreatinin klerensi 60 ml/dak'ın altında ise ofloksasin'in, 30 ml/dak'ın altında ise norfloksasin'in ve 20 ml/dak'ın altında ise siprofloksasin'in dozunun yarıya düşürülmesi veya doz intervalinin iki katına çıkarılması tavsiye edilir. İdrar pH'sının 5.6 – 6.0 arasına düşmesi, fluorokinolonların antibakteriyel etkinliğini, pH = 7.4'tekine kıyasla birkaç kez azaltır; ancak idrardaki konsantrasyonları MBK'nin o kadar çok üstündedir ki bu azalmanın pratik bir önemi yoktur.

Fluorokinolonların plazma proteinlerine bağlanma oranlarının düşük olmasına karşın, dağılım hacimlerinin yüksekliği ve dokulara fazla sokulmaları nedeniyle **eliminasyon yarılanma ömürleri** oldukça uzundur ve bu durum onların günde bir veya iki kezde verilmelerini mümkün kılar. Fluorokinolonlar eliminasyon yarılanma ömürlerine göre 5 gruba ayrılabilirler:

Yarılanma ömrü	İlaç
4 saat	Siprofloksasin
4–6 saat arası	Norfloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve enoksasin
6–8 saat arası	Lomefloksasin
9–12 saat arası	Pefloksasin

Kullanılış

Fluorokinolonların antibakteriyel spektrumlarındaki farklılıklar ve vücutta dağılım ve eliminasyon gibi farmakokinetik özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle **indikasyonları bakımından aralarında farklılık** vardır.

Fluorokinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, norfloksasin gibi) halen erişkinlerdeki **Shigella, Salmonella ve Campylobacter jejuni enteriti,** Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Enterobacter türleri ve Proteus türlerine (P.mirabilis hariç) bağlı **idrar yolu infeksiyonlarında, tifo, paratifo ve kolerada** en tercih edilen ilaçlar arasındadır. Shigella enteritinde siprofloksasin kısa sürede (bir veya birkaç günlük uygulama ile) klinik ve bakteriyolojik şifa sağlayabilir. **Tifo tedavisinde** siprofloksasin ve ofloksasin kloramfenikol'den daha kısa sürede iyileşme sağlar ve

nüks oranı daha düşük olur; tedavi sonunda portörlük kalmasına yol açmazlar (bkz. 21. Konu). Salmonella typhi portörlerinde eradikasyon sağlarlar. Enterotoksijenik E. coli ve Shigella türlerinin rol oynadığı **turist diyaresinin** tedavisinde olduğu gibi, profilaksisinde de kullanılabilirler; ancak profilaktik bir uygulama rezistans gelişmesini teşvik etmesi nedeniyle bazı çevrelerce tavsiye edilmez.

Akut (komplikasyonsuz) idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde ofloksasin, norfloksasin ve siprofloksasin etkilidirler. Ancak hasta gebe ise kullanılmamalıdırlar. Kronik idrar yolu infeksiyonunun **akut nükslerini önlemede** yararlı olabilirler. Prostat salgısında sıklıkla E. coli izole edilmiş olan bir grup **prostatit olgusunda** 4–6 haftalık fluorokinolon tedavisinin, ko–trimoksazolla yapılan tedaviye göre daha fazla bakteriyolojik kür (eradikasyon) sağladığı bildirilmiştir; ancak tedavi süresi kısaltıldığında başarı şansı azalır. Seksüel temasla geçen hastalıklardan komplikasyonsuz **gonokokal uretrit'te** siprofloksasin ve levofloksasin tek dozla bile % 100'e yakın kür sağlar; ancak fluorokinolonlara–rezistan gonokok suşlarının ortaya çıktığının bildirildiği hatırda tutulmalıdır. Faringeal ve rektal gonoreyi de eradike edebilirler. **Chlamydia trachomatis'e bağlı üretrit ve servisitte** kullanabilirler; pelvik inflamatuvar hastalıkta klindamisin ya da metronidazol gibi bir antianaerobik ilaçla kombine edilmelidirler. **Şankroid'de** (H. ducreyi infeksiyonu) terapötik değerleri vardır. **Cilt ve yumuşak doku infeksiyonları,** eğer aerob gram–negatif basillere bağlı ise fluorokinolonlar etkilidir. Ancak olguların çoğunda stafilokoklar ve Strep. pyogenes patojen etkendir; fluorokinolonlar bazı streptokoklara karşı pek tercih edilen bir alternatif değildirler. Başta **kronik osteomyelit** olmak üzere kemik ve eklem infeksiyonlarında siprofloksasin başarılı bulunmuştur. Kronik osteomyelitte en az 4-6 hafta verilmeleri gerekir. **Diyabetik ayak infeksiyonunda** siprofloksasinin olguların yarısında tedavi sağladığı bildirilmiştir.

Strep. pneumoniae'ye karşı yeterince etkili olmaları nedeniyle, levofloksasin ve moksifloksasin sinüzit dahil **üst solunum yolu infeksiyonlarının** ve **toplumdan-edinilmiş pnömoninin** tedavisi için, ayrıca kronik bronşitin (KOAH dahil) akut alevlenmelerinin tedavisi için kullanılabilir. Siprofloksasin, H.influenzae'ye bağlı üst solunum yolu infeksiyonu ve pnömonide üçüncü sıra ilaçtır. Lejyonella pnömonisinde siprofloksasin en tercih edilen 2 ilaçtan biridir (diğeri azitromisin); rifampisin ile kombine edilebilir. **Profilaktik olarak** yukarıda belirtilen turist diyaresinden başka, **nötropenili hastalarda** gram–negatif infeksiyonunu önlemekte de yararlı olabilirler. Ayrıca kanser hastalarında nötrepeninin eşlik ettiği ateşin tedavisinde bir aminoglikozid veya ko-amoksiklav ile kombine edilerek kullanılabilirler. **Menengokok portörlerinde** nazofaringeal bakterileri eradike edebilirler.

Klebsiella pnömonisinde, vebada (Yersinia pestis infeksiyonu) ve **Mycobacterium avium-intercellulare infeksiyonunda** (rifabutin+etambutola ek olarak) ikinci sıra ilaç olarak fluorokinolonlar kullanılır. **Moraxella ve Campylobacter fetus infeksiyonlarında, tularemide** ve **Enterococcus'lara bağlı üriner infeksiyonlarda** üçüncü sıra ilaç olarak kullanılabilirler.

Siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin **oftalmik solüsyon şeklinde** duyarlı bakterilerin yaptığı blefarit, konjonktivit ve gözün ön segmentinin diğer bakteriyel infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Fluorokinolonlar korneaya ve ön kameraya iyi nüfuz eder. Ayrıca kronik otitis media ve dış kulak yolu iltihaplarında siprofloksasin ve ofloksasin, **kulak damlası şeklinde** kullanılır. Kulak zarı delik olan kronik otitis media'lı hastalarda kontrindike olan aminoglikozidli kulak damlarının yerine bu fluorokinolonlu kulak damlaları kullanılabilir.

Fluorokinolon Türleri

Siprofloksasin, sistemik infeksiyonlara karşı halen en fazla denenmiş olan fluorokinolondur. Aynı zamanda gravimetrik etki gücü en yüksek (MİK ve MBK değerleri en küçük) olan türevdir. Ağızdan tablet şeklinde ve i.v. yoldan 100 veya 200 mg'lık infüzyon solüsyonu şeklinde kullanılır. Türkiye'de her iki şekli de pazarlanmıştır. İdrar yolu infeksiyonlarında ve kronik prostatitte ağızdan günde iki kez 250–500 mg verilir. Üst ve alt solunum yolu infeksiyonları, gastrointestinal kanal infeksiyonları, eklem infeksiyonları ve osteomyelitte günde iki kez 250 – 750 mg uygulanır. Cilt ve yumaşak doku infeksiyonlarında kullanılabilirse de stafilokokların çoğu bu grup ilaçlara rezistandır. Kronik prostatit ve kronik osteomyelitte uzun süre (ilkinde 4 hafta, ikincide 4-6 hafta) kullanılır. Strep. pneumoniae'ye karşı etkinliği orta derecededir ve pnömokokal pnömonide kullanılmaz. Pnömokokal ve streptokokal infeksiyonlarda penisilinler ve sefalosporinler fluorokinolonlara tercih edilirler. Kistik fibrozisteki psödomonal alt solunum yolu infeksiyonlarında yararlıdır. Antraksın tedavisi ve maruz kalma sonrası profilaksisinde günde 2 kez 500 mg verilir. Salgın zamanında meningokokal menenjit profilaksisi için bir kez 500 mg verilir. Cerrahi girişimlerde postoperatif profilaksi için girişimden 60-90 dakika önce ağızdan 750 mg verilebilir. İntravenöz infüzyonla ağır idrar yolu infeksiyonlarında günde iki kez 100 mg ve diğer infeksiyonlarda 100 – 200 mg verilir; infüzyon 30 – 60 dakika sürer. Komplikasyonsuz gonore olgularında tek bir doz halinde ağızdan 500 mg veya i.v. infüzyonla 100 mg verilmesi yeterli olabilir. Solunum sistemini veya gastrointestinal kanalı tutan antraks ("şarbon") infeksiyonunda tedavi siprofloksasin veya doksisiklinle yapılır; birlikte amoksisilin, kloramfenikol, klaritromisin, klindamisin, imipenem veya vankomisin gibi ilaçlardan bir veya ikisi uygulanır. Hastanın durumu düzeltiğinde veya antraks etkeninin duyarlığı belli olduğunda tek ilaca geçilir. Vücutta sporların açılma süresi gecikmeli olduğundan tedavinin 60 gün sürmesi tavsiye gerekir. Cildi tutan antraksta da ilk seçenek ilaçlar siprofloksasin veya doksisiklindir. Bir haftalık tedavi yeterli olabilir. Maruz kalma-sonrası profilakside de bu iki ilaç kullanılır. %0.3'lük oftalmik solüsyonu yüzeyel göz infeksiyonlarının ve kornea ülserlerinin lokal tedavisinde kullanılır.

Ofloksasin, yukarıda siprofloksasin için belirtilen infeksiyonlarda (alt solunum yolu infeksiyonu, kronik prostatit, cilt ve yumuşak doku infeksiyonu dahil, kemik ve eklem infeksiyonları hariç) ve büyük ölçüde böbrekten ve değişmeden atılması nedeniyle idrar yolu ve seksüel temasla geçen infeksiyonlarda (gonore, gonore-dışı üretrit ve ser-

visit gibi) ağızdan günde 2 kez 100 – 200 mg verilir; ağır infeksiyonlarda bir kezlik doz 300 – 400 mg'a kadar artırabilir. Komplikasyonsuz genital Klamidya infeksiyonu, gonokok-dışı üretrit ve pelvik inflamatuvar hastalıkta günde 1-2 kez 400 mg (7-14 gün) kullanılır. Kronik bronşitin akut alevlenmelerinde de etkilidir.

Norfloksasin, halen idrar yolu infeksiyonlarının, seksüel temasla geçen infeksiyonların ve kronik prostatitin tedavisinde kullanılır. Ağızdan günde iki kez 400 mg verilir. Akut gonorede 4 saat ara ile sadece 600 mg'lık iki doz halinde verilmesi, tek doz spektinomisin ile elde edilene eşit oranda kür (radikal tedavi) sağlar (% 90 veya daha fazla). Sadece ağız yolundan kullanılır.

Enoksasin, norfloksasin için belirtilen indikasyonlarda ağızdan günde iki kez 400 – 600 mg dozunda kullanılır.

Pefloksasin, eliminasyon yarılanma ömrü ve etki süresi fazla uzun olan bir fluorokinolondur. Günde bir kez verilebilir. Komplikasyonsuz idrar yolu infeksiyonlarında, E. coli ve Shigella'lara bağlı enteritlerde, şankroidde, klamidya'ya bağlı komplikasyonsuz urojenital infeksiyonlarda cilt ve yumuşak doku infeksiyonları ile tifoda da etkili bulunmuştur. Pefloksasin, bu infeksiyonlarda ağızdan günde 2 kez 400 mg kullanılır.

Lomefloksasin, idrar yolu infeksiyonlarının ve alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır ve günde bir ağızdan 400 mg verilir. %0.3'lük solüsyonu, siprofloksasin gibi, göz damlası olarak göze lokal uygulanır.

Levofloksasin, rasemik bir karışım olan ofloksasin'in saf olarak üretilen L–izomeridir. Ofloksasilin'in aktif şekli bu izomeri olduğundan ve D–izomeri inaktif olduğundan levofloksasin'in antimikrobik etki gücü ofloksasininkinin iki katıdır. Ofloksasin için yukarıda belirtilen infeksiyonlarda kullanılır. Strep. pneumoniae ve diğer gram–pozitif kokuslara karşı etkinliği diğer fluorokinolonların çoğuna göre daha güçlüdür. Ağızdan genellikle günden tek doz halinde 500 mg kullanılır. Strep. pneumoniae'ye bağlı, toplumdan alınmış (hastane–dışı) pnömonide ikinci sıra ilaçtır, günde iki kez 500 mg verilir. Ofloksasin gibi büyük ölçüde böbrekten ve değişmeden atılması, ayrıca idrarda konsantre olması nedeniyle üriner kanal infeksiyonlarında, daha küçük dozda (günde bir 250 mg) verilir. Ağır infeksiyonlarda i.v. yoldan kullanılır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda dozunun ayarlanması gerekir.

Moksifloksasin: Gram-pozitif kokuslara (streptokoklar dahil) ve anaerobik bakterilere karşı etkinliği diğer fluorokinonların çoğundan daha fazladır. Üst solunum yolu infeksiyonları (sinüzit dahil), toplumda edinilmiş pnömoni ve kronik bronşitin akut alevlenmelerinin tedavisinde ağızdan günde bir kez 400 mg 7-10 gün uygulanır; intravenöz infüzyonla da verilebilir. Pnömokoklar dahil gram-pozitif kokuslara karşı siprofloksasinden daha etkilidir. Komplikasyonlu cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında da kullanılır. Ps. aeruginosa'ya ve metisiline-rezistan Staphylococcus aureus'a etkisizdir. EKG'de, QT intervalini uzatır. Hepatokoksik etki yapabilir.

Gatifloksasin: Moksifloksasin gibi, gram-pozitif etkisi artırılmış bir fluorokinolondur. Çoklu-rezistan Streptococcus pneumoniae'ye (MRSP) bağlı pnömoni dahil toplumdan edinilmiş pnömokokal pnömoniye, kronik bronşitin akut alevlenmeleri, sinüzit, komplikasyonsuz idrar yolu infeksiyonları ve gonoreye karşı kullanılır, ayrıca cerrahi girişimlerden sonra yara infeksiyonu ve sepsise karşı profilaksi için kullanılır. Tüberküloz tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılabilir. Günde bir kez 400 mg verilir. Gözün yüzeyel infeksiyonlarında damla şeklinde lokal uygulanır. Kalpte hiperpolarizasyonu bozma ve EKG'de QT aralığını uzatma potansiyeli vardır. Glukoz metabolizmasını bozabilir, hipoglisemi yapabilir.

Yan tesirleri: Fluorokinolonların en sık görülen yan tesirleri **gastrointestinal tahrişe** bağlı olan bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ve iştahsızlıktır. Bunların norfloksasin alanların %3–4'ünde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Baş ağrısı, baş dönmesi, tremorlar, huzursuzluk, uykusuzluk, konfüzyon, ciltte döküntüler ve farenks ve vajinada Candida infeksiyonuna neden olabilirler. Cildin **ışığa duyarlığını** artırırlar. Ağızda metalik bir tat oluştururlar. Bazı fluorokinolonlar yüksek dozde kristalüriye neden olabilirler; bu, siprofloksasin ve norfloksasin alanlarda görülmüştür; idrarın kalevileşmesi kristalüri olasılığını artırır ve birlikte su alımının artırılması, olasılığı azaltır.

Fluorokinolonların deney hayvanlarında **kondrotoksik** oldukları gösterilmiştir. Genç köpeklerde, insanda kullanılana göre pek fazla olmayan dozlarda bir süre fluorokinolon verilmesi, ağırlığa maruz kalan eklemlerin kıkırdağında erozyon ve vezikül şeklinde lezyonlara ve hayvanın topallamasına neden olur. İnsanlarda nadir olarak bildirilen **artropati, tendinit** ve **tendon yırtılması** (tendonla ilgili yan tesir tedavinin ilk günlerinde ortaya çıkabildiği gibi tedavi kesildikten aylar sonra da görülebilir), yaşlı hastalarda, kotikosteroid ilaç kullananlarda ve tendon sorunu öyküsü olanlarda, bu yan tesirin olasılığı artar. Söz konusu potansiyel risk nedeniyle fluorokinolonların **bebekler, çocuklar ve ergenlerde** kullanılması genellikle **tavsiye edilmez.** Ancak bu konuda tıp çevrelerinde fikir birliği yoktur; bu yaş grubunda yararı, sözü edilen riskine ağır basarsa kısa süreli olarak kullanılabileceğini ileri sürenler vardır. Aynı nedenle, **gebelerde ve emziren kadınlarda kontrindikedirler.**

Nalidiksik asidin bazen yaptığı vizüel halüsinasyonlar diğer psikotik reaksiyonlar ve konvülsiyonlar, enoksasin ve ofloksasin alanlarda da bildirilmiştir. Anksiyete oluşturabilirler. Özellikle ilk kuşak fluorokinolonların, beyinde GABA reseptörlerini inhibe ederek (GABA'yı reseptöründen ayırarak) beyinde GABA sistemine bağlı inhibitör tonusu azaltma potansiyelleri vardır. Bu nedenle yüksek dozda ve yatkınlığı olanlarda fluorokinolonlar **konvülsiyon** yapabilirler. Antiinflamatuvar ilaçlar, fluorokinolonların prokonvülsif etkinliğini artırırlar.

Grepafloksasin ve sparfloksasinin myokardın hiperpolarizasyonunu bozmasına (EKG'de QT uzaması yapmasına) bağlı kardiyotoksik etkisi vardır; sonuncu ilacın hepatotoksik etkisi de vardır. Bunlar kullanımdan kaldırılmıştır. Moksifloksasinin hafif de olsa QT uzaması yapma potansiyeli vardır; aynı özelliği olan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Etkileşmeler: Fluorokinolonlar bazı ilaçlarla etkileşirler. Bunlardan karaciğerde belirgin derecede metabolize (okside) edilenler, aynı şekilde metabolize edilen **teofilin ve kafein**'in yıkımını yavaşlatırlar ve onların toksisitesini artırırlar. Karaciğerde, piperazinil halkasında 3'–okso grubu oluşturacak şekilde oksidlenen **enoksasin** ve **pefloksasin,** orada CYP1A2 enzimini inhibe ederek teofilin metabolizmasını belirgin bir şekilde inhibe eder; şöyle ki enoksasin teofilinin eliminasyon yarılanma ömrünü 2 – 3 katına çıkarır. Enoksasin ve pefloksasin ile birlikte alınıyorsa teofilinin dozu 1/2 – 1/3 oranında azaltılır. Siprofloksasin teofilin ile daha hafif derecede etkileşir. Hem teofilin ve hem de fluorokinolonların **prokonvulsif etkinliği** bulunduğu için bu iki ilaç türü arasında farmakodinamik etkileşme potansiyeli de vardır. Ofloksasin, lomefloksasin, norfloksasin ve nalidiksik asid gibi karaciğerde mikrozomal oksidazlarla fazla metabolize edilmeyen ilaçlar ve daha yeni fluorokinolonlar teofilin'in metabolizmasını bozmazlar. **Magnezyum ve aluminyumlu antasidlerle** ve **demir** bileşikleri ile etkileşmelerine yukarıda değinilmiştir. Az sayıda fluorokinolon'un oral antikoagülanların yıkımını yavaşlattıkları bildirilmişse de bu ilaçlar varfarin'in etkinliğini genellikle artırmazlar.

Pefloksasin ve siprofloksasin, penisilinlerle ve aminofilinle farmasötik **geçimsizlik** gösterir; bu ilaçların solüsyonları birbirine karıştırılırsa çökme meydana gelebilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **Siprofloksasin müstahzarları:**
   - Ciflosin Film Tablet (Deva): 500 mg siprofloksasin, 10 tablet/kutu; 750 mg siprofloksasin, 14 tablet/kutu
   - Cipro Film Tablet (Biofarma): 250 mg siprofloksasin, 14 tablet/kutu; 500 mg siprofloksasin, 14 tablet/kutu; 750 mg siprofloksasin, 14 tablet/kutu
   - Cipro Göz Da ml ası (Biofarma): % 0,3 siprofloksasin, 5 ml şişe/kutu.
   - Cipro İ.V. İnfüzyon İçin Çözelti İçeren Flakon (Biofarma): 200 mg/ siprofloksasin/100 ml, 100 ml flakon/kutu; 400 mg siprofloksasin/200 ml, 200 ml flakon/kutu
   - Ciproxin Film Tablet (Bayer): 500 mg siprofloksasin, 10 tablet/kutu; 750 mg siprofloksasin, 10 tablet/kutu
   - Ciproxin İnfüzyon Solüsyonu (Bayer): 400 mg siprofloksasin /200 ml, 200 ml infüzyon şişesi
   - Siprosan Film Tablet (Drogsan): 500 mg siprofloksasin, 14 tablet/kutu; 750 mg siprofloksasin, 14 tablet/kutu
2. **Ofloksasin müstahzarları:**
   - Menefloks Film Tablet (Mustafa Nevzat): 200 mg ofloksasin, 10 tablet/kutu; 400 mg ofloksasin, 5 tablet/kutu
   - Tarivid Film Tablet (Sanofi Aventis): 200 mg ofloksasin, 10 tablet/kutu; 400 mg ofloksasin, 5 tablet/kutu
   - Tarivid Flakon İ.V. (Sanofi Aventis): 200 mg ofloksasin /100 ml, 1x100 ml flakon/kutu
3. **Levofloksasin müstahzarları:**
   - Cravit Film Tablet (Actavis): 500 mg levofloksasin, 7 tablet/kutu, 750 mg levofloksasin, 5 tablet/kutu
   - Cravit Flakon İ.V. (Actavis): 500 mg levofloksasin /100 ml, 1x100 ml flakon/kutu
   - Tavanic Film Tablet (Sanofi Aventis): 500 mg levofloksasin, 7 tablet/kutu
   - Tavanic Flakon İ.V. (Sanofi Aventis): 500 mg levofloksasin /100 ml, 1x100 ml flakon/kutu
   - Voleflok Film Tablet (Koçak): 500 mg levofloksasin, 7 tablet/kutu, 750 mg levofloksasin, 7 tablet/kutu
   - Voleflok Flakon İ.V. (Koçak), 500 mg levofloksasin /100 ml, 1x100 ml flakon/kutu; 750 mg levofloksasin /150 ml, 1x150 ml flakon/kutu
4. **Pefloksasin mezilat müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
5. **Enoksasin müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
6. **Norfloksasin müstahzarları:**
   - Noroxin Film Tablet (Merck Sharp & Dohme): 400 mg norfloksasin, 14 tablet/kutu
7. **Lomefloksasin müstahzarları:**
   - Okacin Steril Göz Da ml ası (Novartis): 3 mg lomefloksasin/ ml, 5 ml şişe/kutu
8. **Moksifloksasin müstahzarları:**
   - Avelox Film Tablet (Bayer): 400 mg moksifloksasin, 7 tablet/kutu
   - Avelox İnfüzyon İ.V. (steril-apirojen) (Bayer): 400 mg moksifloksasin /250 ml, 250 ml infüzyon şişesi
   - Moxday Film Tablet (İntegri): 400 mg moksifloksasin, 5 tablet ve 7 tablet/kutu
   - Moxifor Film Tablet, (Biofarma): 400 mg moksifloksasin, 7 tablet/kutu
   - Moxitec Film Tablet (Basel):400 mg moksifloksasin, 5 tablet ve 7 tablet/kutu
   - Moxai Film Tablet (Abdi İbrahim): 400 mg moksifloksasin, 7 tablet ve 10 tablet/kutu
   - Moxai Flakon İ.V. (steril-apirojen) (Abdi İbrahim): 400 mg moksifloksasin /250 ml, 250 ml infüzyon şişesi

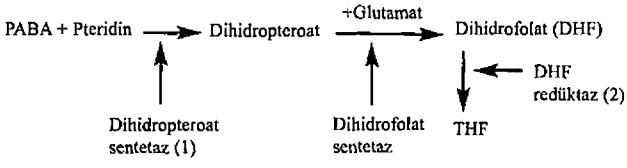
25. Konu
SULFONAMİDLER, KO-TRİMOKSAZOL VE TRİMETOPRİM

Sulfonamidler • Antibakteriyel etki mekanizması • Antimikrobik spektrum • Rezistans • Sulfonamidlerin Farmakokinetiği • Sulfonamidlerin Kullanılışa göre Sınıflandırılması • 1. Kısa ve orta etki süreli sulfonamidler • Sulfadiazin • Sulfizoksazol • Sulfametoksazol • 2. Uzun etkili sulfonamidler (depo sulfonamidler) • 3. Özel kullanılış yerleri olan sulfonamidler • a) Lokal kullanılanlar • Sulfasetamid • b) Yanık tedavisinde lokal kullanılanlar • Gümüş-sulfadizin • Marfanil (mafenid) • c) Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan sulfonamid: Sulfasalazin (salisilazosulfapiridin) • Sulfonamidlerin kullanılışı • Yan Tesirleri • Ko-Trimoksazol ve Benzeri Kombinasyonlar • Etki Mekanizması • Antibakteriyel spektrum • Farmakokinetik • Kullanılış • Yan Tesirleri • Kontrindikasyonları • Trimetoprim • Müstahzar Örnekleri •

Sulfonamidler

Bu ilaçlar bakteri infeksiyonlarının tedavi ve önlenmesinde sistemik olarak kullanıma giren ilk etkin kemoterapötiklerdir. Sulfonamidler, esas itibariyle para-aminobenzensulfonamid (diğer adıyla sulfanilamid) maddesinin türevleridir. Bu maddenin sulfonamid (SO_2-NH_2) grubundaki azot atomunda hidrojen atomlarından birinin yerine uygun radikaller bağlanarak çeşitli sulfonamid türevleri sentez edilmiştir.

Etki mekanizması: Sulfonamidlere duyarlı olan bakteri ve diğer mikroorganizmalar, membranları folik aside veya dihidrofolik aside geçirgen olmadığı için bu maddeyi dışardan sitoplazmaları içine alamazlar; onu sentez etmek zorundadırlar. Bu sentezin ilk basamağı **PABA (p-aminobenzoik asid)** ile pteridin'in birleştirilmesi ile dihidropteroik asid yapılmasıdır. Sulfonamidler PABA antimetaboliti özellikleri nedeniyle bu birleşmeyi yapan **dihidropteroat sentetazı (sentaz da denilebilir) inhibe ederler.** İkinci basamakta, adıgeçen ara ürün, glutamat ile **dihidrofolat sentetaz** tarafından birleştirilir ve dihidrofolik asid (DHF) oluşur. DHF, **dihidrofolat redüktaz** ile **tetrahidrofolik aside** (THF'ye) indirgenir; trimetoprim bu enzimi inhibe ederek THF sentezini bozar. Bir sulfonamid türevi ilaç olan sulfametoksazol ile birlikte trimetoprim içeren kombine preparata **ko-trimoksazol** (CTX) denilir. Bu preparat PABA'dan THF sentezini iki yerde etkilediğinden yani **ardışık blok** nedeniyle, komponentlerinin tek başına etkisine göre çok daha güçlü antibakteriyel etki yapar (potansiyalizasyon). THF türevlerini ko-enzim olarak içeren enzimler, DNA sentezi ve onun yapıtaşlarının sentezi ile ilgili reaksiyonları gerçekleştirirler. Bu nedenle adı geçen ilaçlar bakteri çoğalmasını inhibe ederek **bakteriyostatik** etki yaparlar. Onların kombinasyonu olan ko-trimoksazol ise **bakterisiddir.** İnsan hücresi folik asidi dışardan aldığından ve kendisinin sentez yapması gerekmediğinden sulfonamidlere duyarlı değildir.



Şekil 25.1. PABA'dan dihidropteroat ve ondan tetrahidrofolat (THF) oluşturulması. Sulfonamidler 1 numaralı ve trimetoprim 2 numaralı enzimi inhibe eder (ardışık blok).

Antimikrobik spektrum: 50 yılı aşkın kullanım süreleri zarfında başlangıçta duyarlı bakteri türlerinin bir kısmı sulfonamidlere rezistans kazanmıştır. Gram–pozitif bakterilerden grup A beta–hemolitik streptokoklar ve Strep. pneumoniae ve Bacillus antracis'in bazı suşları sulfonamidlere duyarlıdırlar. Duyarlı olan diğer mikroorganizmalar arasında Haemophilus influenzae, H. ducreyi, Brucella'lar, Pseudomonas pseudomallei, Vibro cholerae, Corynebacterium diphteriae, Yersinia pestis, Calymmatobacterium granulomatis, Actinomyces'ler, Nocardia'lar, Chlamydia trachomatis, Plasmodium'lar ve Toxoplasma'lar bulunur. **Enterobacteriaceae grubu** bakterilerden bazıları duyarlıdır.

Bu ilaçlara **rezistans gelişmesi**nde bakteride: (i) PABA sentezi artması, (ii) bakteri hücre membranının folik aside geçirgenliğinin artması ve (iii) dihidropteroat sentetazın ilaca afinitesinin azalması rol oynar.

Farmakokinetiği: Sulfonamidler, mide–barsak kanalından iyi absorbe edilirler. Plazma proteinlerine değişik derecelerde (%20-95) bağlanırlar. BOS hariç diğer vücut sıvılarına ve dokulara iyi nüfuz ederler. Karaciğerde N–asetilasyonla inaktive edilmek ve kısmen de glomerüler filtrasyon veya tübüler salgılanma ile böbrekten itrah suretiyle elimine edilirler. Eliminasyon yarılanma ömürleri ilaca göre fazla değişir (4-150 saat arası).

Sınıflandırma: Sulfonamidler esas itibariyle absorpsiyon hızı, plazma proteinlerine bağlanma oranı, dağılım eğilimi, itrah hızı, eliminasyon yarılanma ömrü ve dolayısıyla etki süresi gibi farmakokinetik özellikleri yönünden farklılık gösterirler. Bu özelliklerini ve kullanılış yerlerini gözönünde tutarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar.

1. Kısa ve orta etki süreli sulfonamidler: Bu grupta sulfadiazin, sulfizoksazol ve sulfametoksazol bulunur. İlk iki ilaç ağızdan başlangıçta 2-4 g ve sonra 4-6 saatte bir 0.5-1 g verilir. Sonuncusu başlangıçta 2 g ve sonra 12 saatte bir 1 g verilir.

2. Uzun etkili (depo) sulfonamidler: Böbreklerden yavaş itrah suretiyle elimine edildiklerinden etkileri uzun sürer ve ağızdan günde tek doz verilirler. Toksisitelerinin ciddiliği nedeniyle tercih edilmezler. Artık sıtma dışında kullanılmazlar.

3. Özel kullanılış yerlerine sahip olan sulfonamidler: a) Lokal kullanılanlar: Bunlardan **sulfasetamid** kon-

jonktivit tedavisinde kullanılır. b) **Yanık tedavisinde kullanılanlar:** Bunlar **gümüş-sülfadiazin** ve **marfanil** (mafenid)'dir. İlki %1'lik ve ikincisi %10'luk krem şeklinde yanık tedavisinde ve ayrıca ikincisi % 2-5'lik merhem şeklinde dermatitlere karşı infeksiyonu önlemek ve oluşmuşsa gidermek için kullanılır. Gümüş sülfadiazin derin, sızıntılı veya kontamine ya da infekte yanıklarda da etkilidir. Dokuyu boyar, re-epitelizasyonu geciktirir ve pansmanın sık olarak değiştirilmesini gerektirir. c) **Ülseratif kolit tedavisinde kullanılanlar:** Ülseratif kolit ve diğer idiyopatik inflamatuvar kalın barsak hastalıklarında ve romatoid artritte antiinflamatuvar olarak (antibakteriyel olarak değil) **sulfasalazin** kullanılır. Bu madde barsakta etkin komponenti olan **5-aminosalisilat**a ayrışır. Ağız yolundan günde 2-4 g 3-4 kezde alınır. Etkin şekli **mesalazin** adıyla ilaç olarak yapılmıştır; **olsalazin** ve **balsalazin** adlı türevleri de kullanılır.

Kullanılış: Aynı bakterilere daha güçlü ve bakterisid etki yapan ko-trimoksazol'un (sulfametoksazol + trimetoprin kombinasyonu) ve benzer kombinasyonların çıkması sulfonamidlerin tek başlarına kullanılış alanını daraltmıştır. Yukarıda belirtilen özel kullanılış yerleri olanlar dışında kalan sulfonamidler, kısıtlı sayıda indikasyonlarda kullanılırlar. Sulfonamid tedavisi sırasında idrar yolunda çökme olasılığını ortadan kaldırmak için hastanın günlük su alımı 1.5 litrenin altına düşmemelidir. Yukarıda belirtilenler dışında, başlıca indikasyonları şunlardır: (i) Hastane dışında meydana gelen yalın, komplikasyonsuz, akut idrar yolu infeksiyonları (sistit gibi). (ii) Sinüzit, bronşit ve otitis media gibi solunum yolu ve eklerinin infeksiyonlarında etken genellikle streptokoklar, pnömokoklar ve H. influenzaea gibi duyarlı bakteriler olduğundan tedavi için sulfonamidler kullanılabilirler; fakat daha etkili olan ko-trimoksazol, ampisilin, amoksisilin ve bazı sefalosporinler bu indikasyonlarda sulfonamidlere tercih edilir. (iii) Romatik ateş ve menengokokal menenjit profilaksisi (tercih edilmezler). (iv) Nokardiozis tedavisi. (v) Klorokine-rezistan Plasmodium falciparum sıtmasında primetamin ile kombine olarak sulfodoksin veya sulfadiazin kullanılır.

Yan tesirleri: Başlıcaları alerjik belirtiler ve idrar yolunda ilacın çökmesine bağlı komplikasyonlardır. Hematolojik bozukluklar, G-6-PD eksikliği olanlarda akut hemoliz yaparlar; nadiren kemik iliği depresyonu yapabilirler. Gastrointestinal bozukluklar ortaya çıkabilir. Doğuma yakın alınırlarsa yenidoğanda kernikterus yapabilirler. Nadiren hepatit ve nörotoksik etki yaparlar. Depo sulfonamidler fatal bir cilt hastalığı olan Stevens-Johnson sendromu yapabilirler.

II. Ko–trimoksazol

Bir sıtma ilacı olan pirimetamin'in yapıca benzeri bir antibakteriyel ilaç olan trimetroprim ile bir sulfonamid olan sulfometoksazol'un sabit oranlı kombinasyonu, **ko-trimoksazol** genel adıyla adlandırılır. Ko-trimoksazol'un, tablet, süspansiyon ve ampul şeklinde müstahzarları vardır. Bunlar 1 kısım trimetoprim ve 5 kısım sulfametoksazol içerirler. Tabletlerin, içerdikleri ko-trimoksazol miktarına (yitiliğine) göre, tek-yitilikli ve çift-yitilikli (double strength, DS) olmak üzere iki türü vardır. İlki 80 mg trimetoprim ve 400 mg sulfametoksazol ve ikincisi 160 mg trimetoprim ve 800 mg sulfametoksazol içerir.

Trimeptoprim ile kombinasyon için sulfonamidler arasından sulfametoksazol'un seçilmesinin başlıca nedeni, bu ilacın eliminasyon yarılanma ömrünün (10-12 saat), trimetropriminkine (11 saat) en yakın olmasıdır. Trimetroprim'in diğer sulfonamid türleri ile de sabit doz orantılı kombinasyonları yapılmıştır (sulfadiazin ile olan ko-trimazin ve diğerleri gibi). Ko-trimoksazolun etki mekanizmasına bu konunun başında değinilmiştir. Bakterisidir etki yapar.

Antibakteriyel spektrum: Ko-trimoksazol, Enterobacteriaceae grubu gram-negatif aerob basillere karşı orta veya yüksek derecede antibakteriyel etkinlik gösterir. Bunlardan yüksek derecede duyarlı olanlar E.coli, Proteus mirabilis, Salmonella'lar (S. typhi dahil) ve Shigella'lardır. İndol-pozitif Proteuslar, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter türleri ve Serratia marcescens orta derecede duyarlıdır. Gram-pozitif kokusların çoğu (Strep. pneumoniae, Strep. pyogenes, Staph. aureus ve Staph. epidermidis gibi) ko-trimoksazol'a duyarlıdırlar. Gram-negatif kokuslar olan Neisseria meningitidis ve N. gonorrhoeae'nin suşlarının çoğu ko-trimoksazol tarafından etkilenir. Ko-trimoksazol'a duyarlı diğer mikroorganizmalar arasında Nocardia asteroides ve Pneumocystis carinii bulunur.

Ko-trimoksazol içinde birlikte uygulanmaları nedeniyle, sulfonamide ve trimetoprime karşı rezistans gelişmesi, bu ilaçların tek başlarına kullanılmaları durumunda olduğundan daha seyrek olur.

Farmakokinetik: Sulfonamidlerin farmakokinetiğine yukarıda değinilmiştir. Trimetoprim, görece fazla lipofiliktir, barsaktan hızlı ve tama yakın absorbe edilir. Dokulara ve vücut sıvılarına çok iyi nüfuz eder; prostat ve diğer bazı dokularda plazmadakinden birkaç kat büyük konsantrasyonda bulunur. Trimetoprim yaklaşık %50 oranında, sulfametoksazol ise yaklaşık %70-80 oranında metabolize edilir. Böbrek yetmezliği olgularında ko-trimoksazol'un iki komponentinin de eliminasyonu yavaşlar.

Kullanılış: Tedavi için kullanılan dozlam, erişkinlerde hafif infeksiyonlarda 12 saat ara ile bir çift-yitikli tablettir. Orta şiddetteki infeksiyonlarda aynı doz 8 saatte bir ve ağır infeksiyonlarda 6 saatte bir uygulanır. Çocuklarda günlük doz 5/25 mg/kg'dan 10/50 mg/kg'a kadar değişebilir (ko-trimoksazol 2 ilaç içerdiğinden dozu bu şekilde ifade edilir; burada ilk sayı trimetoprim'in ve ikinci sayı sulfametoksazol'un miktarını gösterir). Pneumocystis pnömonisinde günlük doz 20/100 mg/kg'a kadar yükseltilebilir. Plazma plato konsantrasyonunu çabuk sağlamak için başlangıçta bir kezlik dozun 2 katına eşit yükleme dozunda verilir.

Başlıca indikasyonları şunlardır: (i) Jenitoüriner infeksiyonlar: E. coli ve diğer Enterobacteriaceae grubu gram-negatif basillerin önemli oranda rol oynadığı yukarı ve aşağı idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Kronik rekurrent idrar yolu infeksiyonu ve pyelonefrit ol-

gularında daha yüksek dozlamda ko-trimaksozal (8 saat ara ile bir çift-yitilikli tablet) ile 10-14 gün süren tedavi yapılır. Duyarlı bakterilerin yaptığı akut bakteriyel prostatit'e karşı güçlü etkinlik gösterir. Ürojenital ve faringeal gonore tedavisinde, hasta penisiline alerjik ise veya penisilinaz salgılayan bir gonokok suşu hastalık etkeni ise penisilinler yerine ko-trimoksazol kullanılabilir. Ko-trimoksazol 35 yaşından yukarı erkeklerde görülen orşit ve epididimit'in tedavisi için de kullanılabilir. (ii) Solunum yolu infeksiyonları: Ko-trimoksazol özellikle alt solunum yolunun duyarlı bakterilere bağlı hastane-dışı infeksiyonlarında kullanılır. Bu infeksiyonlarda özellikle Strep. pneumoniae ve H. influenzae gibi ko-trimoksazola duyarlı bakteriler rol oynar. Kronik bronşitin akut alevlenmelerinde etkilidir. Üst solunum yolu infeksiyonlarından akut otitis media ve akut sinüzit'e karşı kullanılabilir. Grup A steptokoklar her ne kadar ko-trimoksazol'a duyarlı iseler de bunların yaptığı farenjit ve tonsilitte bu ilacın kullanılması kontrindikedir. Metisiline-dirençli Staph. aureus infeksiyonlarına karşı etkilidir. (iii) Gastrointestinal infeksiyonlar: Shigella flexneri ve S. sonnei'nin duyarlı suşlarının yaptığı gastroenterite karşı güçlü etkinlik gösterirse de onun yerine fluorokinolonlar tercih edilir. (iv) İmmünosüpresyon yapılmış veya AİDS'li hastalarda oluşan ve yaşamı tehdit eden Pneumocytis carinii infeksiyonu (pnömonisi) tedavisinde en tercih edilen ilaçtır. Toksoplazmosis ve nokardiyozis'te de indikedir.

Yan tesirleri: Ko-trimoksazolun yan tesirleri, içindeki sulfonamidlere ve trimetroprim'e bağlıdır. Sulfonamidlerin yan tesirlerine yukarda ilgili bölümde değinilmiştir. Trimetoprim'in yan tesirlerinin büyük bir kısmı sulfonamidlerinkine benzer; en sık görülenler, kaşıntı, makülopapüler ve morbiliform nitelikteki cilt döküntüleridir. Sulfonamidler gibi trimetoprim de seyrek de olsa **kemik iliği depresyonununa bağlı yan tesirler** (lökopeni ve trombositopeni) oluşturur. Trimetoprim **folik asid eksikliğine eğilim** yaratır; eğer folik asid alımı yetersizse uzun süre tedavi edilenlerde megaloblastik anemi yapabilir. Memeli dihidrofolat redüktazı, bakteri enzimine göre trimetoprime çok daha az duyarlıdır.

Kontrindikasyonlar: Trimetoprim folik asid antimetaboliti (antagonisti) olduğu için ko-trimoksazol gebelerde, emziren kadınlarda ve 12 aylığa kadar olan bebeklerde tavsiye edilmez. Streptokokal farenjit ve tonsilitte de kontrindikedir. Çünkü penisilinlere ve eritromisinlere göre daha geç eradikasyon yapar veya bazen de hiç yapmaz. Bu nedenle adı geçen klinik durumda romatik ateş ve akut glomerülonefrit gibi immünolojik ciddi komplikasyonların olasılığını artırır.

Trimetroprim: Tek başına, en önemli kullanılış yeri E. coli ve diğer Enterobacteriaceae grubu bakterilerin veya Staph. saprophyticus'un yaptığı komplikasyonsuz idrar yolu infeksiyonlarıdır. Bunda 12 saatte bir ağızdan 100 mg verilir. Kronik bronşitin akut alevlenmelernide kullanılabilir. Kronik rekurrent alt idrar yolu infeksiyonunda nüksü önlemek için profilaktik olarak gece yatarken 100 mg verilir. Prostatit, Shigella ve invazif Salmonella infeksiyonlarına karşı da etkilidir. Gram-negatif basillere bağlı yüzeyel göz infeksiyonlarında lokal kullanılabilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

SULFONAMİDLER

1. KISA VE ORTA ETKİ SÜRELİ SULFONAMİDLER:

a) **Sulfadiazin müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

b) **Sülfizoksazol (sulfafurazol) müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

2. LOKAL KULLANILAN SULFONAMİDLER:

a) **Lokal kullanılan sulfizoksazol dietanolamin müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

b) **Gümüş-sülfadiazin müstahzarları:**
- Silverdin Krem (Deva): %1 gümüş sülfadiazin, 40 g tüp/kutu ve 400 g kavanoz/kutu.
- Silvamed Krem (Koçak): %1 gümüş sülfadiazin, 40 g tüp/kutu ve 400 g kavanoz/kutu.
- Silvadiazin Antimikrobial Krem (Toprak): % 1 gümüş sülfadiazin, 40 g tüp/kutu ve 400 g kavanoz/kutu.

SULFONAMİD + TRİMETOPRİM KOMBİNASYONLARI

1. KO-TRİMOKSAZOL MÜSTAHZARLARI
- Bactrim Tablet (Deva): 400 mg sülfametoksazol ve 80 mg trimetoprim, 30 tablet/kutu.
- Bactrim Forte Tablet (Deva): 800 mg sülfametoksazol ve 160 mg trimetoprim, 20 tablet/kutu.
- Bactrim Oral Süspansiyon (Deva): 200 mg sülfametoksazol ve 40 mg trimetoprim/5 ml, 100 ml şişe/kutu.
- Bactrim Ampul İ.V. (Deva): 400 mg sülfametoksazol ve 80 mg trimetoprim /5 ml, 5 ml x 1 ampul/kutu.
- Metoprim Tablet (Münir Şahin): 400 mg sülfametoksazol ve 80 mg trimetoprim, 30 tablet/kutu.
- Metoprim Forte Tablet (Münir Şahin): 800 mg sülfametoksazol ve 160 mg trimetoprim, 20 tablet/kutu.
- Metoprim Oral Süspansiyon (Münir Şahin): 200 mg sülfametoksazol ve 40 mg trimetoprim/5 ml, 100 ml şişe/kutu.

26. Konu
ANTİFUNGAL ANTİBİYOTİKLER VE DİĞER ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Giriş • Mantar İnfeksiyonlarının ve Antifungal Tedavinin Genel Özellikleri • 1. Polienler ve polipeptidler • Amfoterisin B sülfat • Lipozomal amfoterisin B • Nistatin • Kaspofungin • Anidulafungin • 2. İmidazol ve Triazol Türevi Antifungal İlaçlar • Ketokonazol • Flukonazol • Diğer Azol Türevleri • İtrakonazol • Mikonazol nitrat • Klotrimazol • Diğerleri • 3. Alilamin Türevleri • Terbinafin • Naftifin • 4. Griseofulvin • 5. Diğer Antifungal İlaçlar • A. Sistemik Uygulananlar • Potasyum iyodür • Hidroksistilbamidin • B. Lokal Uygulananlar. Tolnaftat • Yağ asidleri • İyod • Siklopiroksolamin • Diğerleri • Müstahzar Örnekleri •

Bu guruptaki antibiyotikler ve sentetik ilaçlar cilt ve mukozaların lokal mantar infeksiyonlarına ve/veya çeşitli sistemik mantar infeksiyonlarına karşı etkili ilaçlardır. Antibakteriyel etkileri çok zayıftır veya hiç yoktur. Antifungal ilaçlar genel olarak antibakteriyel ilaçlara göre daha toksik ilaçlardır; bunun temel nedeni mantar hücrelerinin, prokaryotik olan bakteri hücrelerinin aksine, fakat memeli hücreleri gibi, ökaryotik olmalarıdır. Bundan dolayı antifungal ilaçların, her ikisi de ökaryotik olan mantar ve memeli hücresi arasındaki seçicilik olanağı düşüktür.

Mantar infeksiyonlarının ve antifungal tedavinin genel özellikleri

Tedavi açısından **mantar infeksiyonları (mikozlar) üç gruba ayrılırlar.** Bunlardan mukokütanöz mantar infeksiyonları ve sistemik mantar infeksiyonları, immün sistemi yeterli (immünokompetent) kimselerde pek olmaz; buna karşılık nötropenik hastalarda, immünosüpresyon yapılmış hastalarda ve AİDS'lilerde görece sık görülürler; tanıları zordur.

1. Dermatofitik ve diğer yüzeyel cilt mantar infeksiyonları (dermatofitozlar ve diğerleri): En sık görülen ve cilt, saç, kıl ve tırnaklarda yerleşen infeksiyonlardır. Ciltte esas olarak stratum corneum'u tutarlar. Ortak olarak **dermatofit mantarlar** diye adlandırılan Epidermophyton, Trichophyton ve Microsporum türleri tarafından oluşturulurlar. Yaptıkları infeksiyonlar **tinea** genel adıyla adlandırılır ve bu adın yanına, infeksiyonun yerleştiği bölgenin latince adı sıfat olarak getirilerek çeşitli **dermatofitoz** adları üretilir [tinea pedis (ayak), tinea capitis (saçlı deri), tinea corporis (vücut), tinea barbae (sakallı deri), tinea unguium (tırnak) vb. gibi]. Özel durumlar dışında, kural olarak ekonazol, ketokonazol, klotrimazol, mikonazol, terbinafin ve sulkonazol gibi ilaçların **lokal uygulanan** merhem, krem, cilt solüsyonu, oral jel, sprey veya serpme tozu preparatları ile tedavi edilirler. Sistemik tedavinin kontrindike olduğu durumlarda da lokal tedavi yapılır.

Eğer mantar bu ilaçlarla yapılan **lokal tedaviye yanıt vermiyorsa** veya mantar tırnak, kıl ve saçlar gibi lokal uygulanan **ilacın giremediği yapılar içine yerleşmişse** ya da **birçok cilt bölgesini tutmuşsa** ketokonazol, flukonazol, itrakonazol veya terbinafin ile **oral sistemik tedavi** yapılır. Ancak, onikomikoz (tırnak içindeki dermatofitoz), lezyonun tırnak ucundan öteye henüz gitmediği erken dönemde tiokonazolun cilt solüsyonuna ve amorolfin'in krem ya da oje şekline yanıt verebilir. İkiden fazla tırnağın tutulmuş olduğu olgularda ise sistemik tedavi gerekir.

Ciltte yüzeyel yerleşen Pityrosporon orbiculare (eski adıyla Mallassezia furfur)'un yaptığı **pitiriazis (tinea) versikolor** ve Corynebacterum minutissimum'un yaptığı **eritrazma,** klinik görünüş bakımından cilt dermatofilozlarına benzer; dermatofitoz tedavisinde lokal kullanılan ilaçlardan bazıları bunlara karşı da etkilidir. Pitiriyazise karşı, ketokonazol şampuanı veya selenyum sülfür (sulfid) losyonu ile lokal tedavi yeterli olur.

Kandidaya bağlı cilt infeksiyonları yukarıda sayılan imidazol türevi ilaçlarla ya da terbinafin veya nistatin ile lokal olarak tedavi edilir. Nistatin dermatofitlere etkili değildir.

2. Mükokütanöz mantar infeksiyonları: Bu tür mikozlar esas olarak **Candida** türü mantarlar (olguların büyük bir çoğunluğunda Candida albicans) tarafından oluşturulurlar. Bu mantarlar ıslak kalma olasılığı fazla olan cilt bölgelerini ve mukozaları severler (parmak araları, ağız boşluğu, barsak, anus çevresi ve vulvovajinal bölge gibi). Genellikle, diyabet, uzun süren glukokortikoid veya geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve benzeri **predispozisyon yapan faktörlerin** eşliğinde ortaya çıkarlar. Sık görülen bir şekli, **orofarengeal kandidiyazistir**; buna aşağıda ayrıntılı olarak değinilmiştir. Seyrek görülen özel bir şekli **kronik mükokütanöz kandidiyazis'**tir ve genellikle bağışıklık baskılaması (immunosüpresyon) yapılan hastalarda ortaya çıkar; bu hastalık ilaçla tedaviye en dirençli olan kandidiyazis şeklidir.

Orofarengeal kandidiyazis: Ağız boşluğu, ağız çevresi ve farenksi tutan lokal mantar infeksiyonları genellikle Candida'ya bağlıdır. **Aşağıdaki tipleri** ayırt edilir: (i) **Pamukçuk:** Yatkınlık yaratan diğer bozukluklara eşlik eden ve ağız mukozası yüzeyinde oluşan akut bir kandida infeksiyonudur. Akut psödomembranöz kandidiyazis de denilir. İmmünite azalması yapan ağır hastalıklar (AİDS, lösemi ve diğer neoplastik hastalıklar gibi) ve inhale kortikosteroidler, sitotoksik kanser ilaçları veya geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi (ağız florasını bozar) gibi durumlar pamukçuğa yatkınlık yaratır. Pamukçuk, nistatin, mikonazol ve amfoterisin'in ağız süspansiyonu veya pastili ağıza lokal uygulanarak tedavi edilir. Tedavi edilmezse bazen aylarca sürebilir. (ii) **Angüler keilitis:** Ağız çevresinde dudakların birleştiği köşelerde kızarma, çatlaklar ve sızı ile kendini gösteren lokal Candida, Staphylococcus aureus ve beta-hemolitik streptokoklardan oluşan bir karma floraya bağlı bir dermatittir. Nistatin veya sodyum fuzidat merhemi ya da hidrokortizonlu mikonazol merhem veya

kremi ile tedavi edilir. (iii) **Takma diş stomatiti:** Uzun süredir kullanılan ve yerinde uzun tutulan takma dişlerin yaptığı kronik atrofik kandidiyazis'tir; ancak Candida infeksiyonundan başka takma dişin yaptığı mekanik ve kimyasal tahriş de oluşmasına katkıda bulunur. Takma dişleri çıkardıktan sonra antiseptik solüsyonlarla iyice temizlemek ve her gün mümkün olduğu kadar uzun bir süre takmamak suretiyle hafifletilebilir ve önlenebilir. Tedavisi için nistatin veya amfoterisin pastilleri kullanılır; ayrıca takma dişi yerine takarken mukoza ile temas eden kısmına mikonazol oral jeli sürülür. (iv) **Kronik hiperplastik kandidiyazis (kandidial lökoplaki):** Ağızda beyaz kabarık leke şeklinde ortaya çıkan lezyonlardır; lokal kansere dönüşme olasılığı yüksektir. Sigara içme, oluşmasını kolaylaştırır. Lezyonları örten kandida tabakasını yok etmek için oral flukonazolla sistemik tedavi uygulanır. **(v) Akut eritemli kandidiyazis:** AIDS hastalarında veya kortikosteroidler ya da geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilenlerde ortaya çıkan ve oldukça seyrek görülen akut atrofik bir kandiyazistir. Ağızdan sistemik verilen flukonazol ile tedaviye yanıt verir.

3. Sistemik mantar infeksiyonları: Bunlar, yerleşme alanına göre, **derin** ve **ciltaltı** (hipodermik) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Genelde seyrek görülürler ve daha ziyade immün yetmezliği olan kişilerde ortaya çıkarlar. **Derin sistemik mikozlar,** asperjilozis, blastomikozis, kriptokokozis, histoplazmozis, koksidioidomikozis, parakoksidoidomikozis ve mukormikozistir. Tuttukları organ ve dokular Tablo 26.1'de gösterilmiştir. Bazen mükokütanöz kandidiyazis, derin ve dissemine kandidiyazise dönüşebilir. **Ciltaltı tipi sistemik mikozların** başlıcaları, sporotrikozis, kromomikozis ve misetoma'dır. En sık rastlanılan sistemik mantar infeksiyonları kandidiyazis ve asperjilozistir.

Sistemik mantar infeksiyonlarının tedavisi bu konuda deneyimli infeksiyon uzmanları tarafından başlatılmalı ve yürütülmelidir. Tedavi için amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol ve ketokonazol kullanılır. Amfetorisin veya itrakonazola yanıt vermeyen ya da onları tolere edemeyen hastalar ve invazif (sistemik) kandiyazis **kaspofungin** ile ve invazif asperjilozis ile flukonazola yanıt vermeyen invazif Candida infeksiyonları **vorikonazol** ile tedavi edilir. Adı geçen ilaçlar sistemik mikozların tedavisinde i.v. infüzyonla ve duruma göre ağızdan verilerek uygulanırlar.

Mantar infeksiyonlarının antifungal ilaçlarla tedavisinin, diğer tür infeksiyonların tedavisinden farklı yönleri vardır. Bunların başlıcaları şunlardır:

(i) İnfeksiyon belirtilerindeki azalma ve tam bir iyileşme genellikle haftalarca ve hatta aylarca süren **uzun tedaviden** sonra olur. (ii) Tedavi sonucu, görünüşe göre tam bir iyileşme meydana geldikten sonra, **nüks olasılığı fazladır**; bu nedenle klinik iyileşme olduktan sonra bir süre de nüksleri önlemek için tedavinin sürdürülmesi gerekir. (iii) Cilt ve mukozaların yüzeyel infeksiyonları ilaçla **tedaviye iyi yanıt** verirler. Fakat derin sistemik mantar infeksiyonlarında ilaçla tedavinin başarı şansı infeksiyonun türüne göre değişir; bunda, halen kullanılan sistemik etkili ilaçların toksisitesinin fazlalığı nedeniyle dozlarının kısıtlanmış olmasının da rolü vardır. (iv) Derin sistemik mantar infeksiyonlarının bir kısmının bazı şekillerinin, eğer hastanın immün savunma mekanizmaları normalse **mutlaka antifungal ilaçla tedavisi gerekmez.** Örneğin primer komplikasyonsuz akciğer histoplazmozisi ve koksidioidomikozis'inin ve kriptokokozisin, ağır belirtiler ve disseminasyon göstermiyorsa ve hastada immün yetmezlik yoksa, mutlaka tedavisi gerekmez. (v) Sistemik derin mantar infeksiyonlarının tedavisi, yukarıda değinildiği gibi, bu konuda **deneyim kazanmış uzmanlar** tarafından ve yeterli **laboratuvar olanaklarına** sahip hastanelerde yapılmalıdır.

Sınıflandırma: Antifungal ilaçlar kimyasal yapılarına göre aşağıdaki sınıflara ayrılırlar.

1. POLİENLER ve POLİPEPTİDLER

Bu grupta polien yapılı amfoterisin ve nistatin ile polipeptid yapılı kaspofungin bulunur.

AMFOTERİSİN B SÜLFAT

Streptomyces nodosus'un bir suşundan elde edilen bir **heptaen**dir (doymamış 7 bağı vardır). Molekülündeki aminometilpentoz grubundan dolayı bazik bir maddedir. Parenteral yoldan kullanılan tek poliendir. Rutin olarak kullanılan preparatı **deoksikolatla** kompleks şeklinden (DOC) (Fungizone gibi) hazırlanır. Ayrıca özel lipidlerle kompleks oluşturmuş şekildeki kolloidal dispersiyon (Abelcet gibi) ve lipozomal (tek lamelli lipid vezikülüne hapsedilmiş) şekilleri (Ambisome) vardır. Bu iki şekli, DOC şekline göre çok pahalıdır ve özel durumlarda DOC'a ve diğer antifungal ilaçlara yanıt vermeyen ağır infeksiyonlarda "can kurtarma" (salvage) amacıyla kullanılırlar.

Antifungal spektrumu nistatininkinden daha geniştir. Candida'dan başka diğer birçok patojen mantarlara da etkilidir. **Sistemik kandadiyazis**'in ve **lokal kandidiyazisin** tedavisinde kullanılır. Sistemik kandidiyazis ile **asperjilozis, mukormikozis, kriptokokozis koksidiodomikozis, dissemine histoplazmozis** ve **cilt –dışı sporotrikoziste** en tercih edilen ilaçtır. Kronik akciğer histoplazmozisi ve blastomikozis gibi mantar infeksiyonlarına karşı da etkilidir; fakat daha az toksik ve ucuz olan ve ağızdan verilebilen ketokonazol bunlara karşı amfoterisin B'ye tercih edilir. Penisiline–rezistan aktinomikozis'in tedavisi için de kullanılır. Fungistatik değil, **fungisid etki** oluşturur.

Amfoterisin B, duyarlı fungus türlerinin hücre membraranında bulunan bazı sterollara geri-dönüşsüz bir şekilde bağlanır ve böylece **membranın permeabilitesini bozar.** Sonuçta, hücre içinden, başta katyonlar olmak üzere, çeşitli öğelerin kaybına bağlı olarak fungisid etki gelişir. Bu ilacın antibakteriyel etkisinin olmaması, bakteri hücre membranında **ilacın bağlandığı sterollerin** bulunmaması ile açıklanır.

Gastrointestinal kanaldan veya intramüsküler injeksiyon yerinden çok az absorbe edilir. Bu nedenle, **sadece i.v.** verilir; yüz mg'lık tablet şekli varsa da barsak kandidiyazisinde ağızdan verilerek barsaktaki lokal etkisi için kullanılır. Plazmada % 90 oranında, başta beta–lipoproteinler olmak üzere proteinlere bağlanır. Esas olarak karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir.

Suda çözünmediği için, rutin kullanılan injeksiyonluk preparatı sodyum dezoksikolat (safra tuzu) ile yaptığı kuru kompleks şeklinde hazırlanmıştır; bu, su ile karıştırıldığında kolloidal dispersiyon oluşturur. İnjeksiyon için solüsyon hazırlanmasında asidik veya elektrolitlerden zengin sıvılar (fizyolojik tuzlu su ve çeşitli Ringer solüsyonları gibi) kullanılırsa çöküntü olur. Bundan dolayı injeksiyon için hazırlanan solüsyonları, **% 5'lik glukoz solüsyonu** içinde ve 0.1 mg/ml veya daha düşük konsantrasyonlarda yapılmalıdır (aminoglikozidler ve penisilinler dahil birçok ilaçla **geçimsizlik** gösterir). İntravenöz yoldan **yavaş infüzyon** şeklinde verilir. Hızlı infüzyonu kardiyotoksik belirtiler oluşturabilir. Başlangıçta test için küçük dozda (günde 0.25 – 0.3 mg/kg) verilmelidir; bu doz bir kezde verilebilir. Amfoterisin B'nin bu başlangıç dozunu, 1–2 haftalık uygulamadan sonra hastanın durumuna ve dayanıklılığına göre 0.6 mg/kg'a, hatta 1 mg/kg'a kadar çıkarmak mümkündür. Bu ilaçla tedaviye başlarken diğer bir yaklaşım hastaya ilk gün 1 mg amfoterisin B vermek ve daha sonraki günlerde total dozu 5 mg'lık ilavelerle artırmaktır. Durumu kritik olmayan hastalarda uygulanabilen bu yaklaşımla glukokortikoid vermeden, ilaca bağlı ateşi önlemek mümkün olabilir.

Koksidioidomikozis olgularında menenjit veya artrit varsa sistemik tedaviye ilave olarak, intratekal yoldan ve beyin ventrikülleri içine veya eklem içine amfoterisin B uygulanmak suretiyle **lokal tedavi de** yapılması gerekir.

Leishmania'lar (kala–azar ve doğu çıbanı etkenleri) üzerinde **antimon türevlerinden daha güçlü öldürücü etki yapar.** Adıgeçen ilaçlara yanıt vermeyen olgularda amfoterisin B, 0.25 – 1 mg/kg dozunda günde bir veya gün aşırı yavaş i.v. infüzyonla 8 haftaya kadar verilebilir. Diğer bir alternatif **ketokonazol**dur.

Amfoterisin B, pastil, ağız süspansiyonu, % 3'lük krem, losyon veya merhem şeklinde **cilt ve mukozaların (vajina hariç) Candida infeksiyonlarında lokal** olarak kullanılır.

Ciltten ve mukozalardan pek absorbe edilmez ve sistemik yan tesir oluşturmaz. Karın organlarının postoperatif Candida infeksiyonunda intraperitoneal olarak **lokal** uygulanabilir. Mesane kandidiyazisinde instilasyon suretiyle bu organın boşluğuna uygulanabilir.

Amfoterisin B'nin kullanılışını ve dozunun artırılmasını kısıtlayan en önemli etken, **toksisitesinin fazla olmasıdır.** Antibiyotikler içinde en toksik olanlardan biridir. Görece sık bir şekilde (ilaç verilenlerin % 80 kadarında) ateş, rigor, hipotansiyon ve taşipnenin eşlik ettiği **akut bir reaksiyona** neden olur; bu, infüzyona başladıktan 1 – 3 saat kadar sonra ortaya çıkar ve 1 saat kadar sürer. Bu reaksiyonun preparat içindeki kontaminasyon ürünlerine bağlı olduğu sanılmaktadır. Önceden aspirin veya asetaminofen verilmesi veye infüzyon sıvısına hidrokortizon hemisüksinat (25 – 50 mg) ilavesi bunu kısmen önleyebilir. **En ciddi toksik etkisi böbrekler üzerine** olandır; ayrıca, i.v. infüzyon yaptığı vende sık olarak flebit oluşturur. Amfoterisin B tedavisine başlananların çoğunda glomerüler filtrasyon hızı, yaklaşık yarı yarıya azalır. Tubulus hücrelerinde zedelenme yapar. Böbreklerden potasyum, kalsiyum ve magnezyum kaybını artırır; hidrojen iyonu itrahını ise azaltır. Hipokalemi, azotemide yükselme, silindirüri ve renal tübüler asidoz yapabilir. Organ transplantasyonu nedeniyle siklosporin verilen hastalarda, amfoterisin B'nin nefrotoksisitesi artar.

Amfoterisin ile tedavi sırasında bulantı, kusma, başağrısı, malez ve kilo kaybı sık görülür. Alyuvar yapımını inhibe ederek anemi yapar. Seyrek görülen yan tesirleri, eksfoliyatif dermatit, trombositopeni, lökopeni ve anafilaktik şoktur.

Lipozomal amfoterisin B: Amfoterisin B'nin lipozomlar içine konulmuş daha az toksik preparatları (AmBisome gibi) yapılmıştır. Lipozomal amfoterisin B, kuru toz halindedir ve kullanılacağı zaman steril su ile karıştırılır ve 30 – 60 dakika süren i.v. infüzyonla verilir. Lipozomların çapı 1 mikron kadardır. Bu şekilde verilen ilaç karaciğer ve özellikle dalak gibi retiküloendotelial hücrelerden zengin dokularda, konvansiyonel (bayağı) ilaca göre daha fazla toplanır; ayrıca amfoterisin'in sıklıkla zedelediği böbreklerde yaklaşık üç kez daha düşük konsantrasyonda toplanır. Böylece ilacın dozunu kısıtlayan nefrotoksik etkinin azaltılması, lipozomal amfoterisin B şeklinde ilacın daha yüksek dozda verilmesine olanak sağlar. Lipozomal amfoterisin B, çok daha pahalı olduğu için, nötropenik hastalarda gelişen mantar infeksiyonlarında ve **ağır mantar infeksiyonlarında** "can kurtarma" amacıyla kullanılır.

NİSTATİN

Streptomyces noursei kültürlerinden izole edilmiştir. Kimyasal yapısı bakımından bir **tetraen**dir. Nistatin çeşitli mantar türlerinin gelişmesini inhibe eder. Buna karşı en fazla duyarlı olan mantarlar, **maya mantarları** (yeast)'dir. Özellikle **Candida albicans** infeksiyonlarının tedavisinde ve profilaksisinde kullanılır. **Dermatofitler üzerine etkisizdir.** Antibakteriyel etkisi yoktur.

Nistatin gastrointestinal kanaldan çok az absorbe edilir. Ağızdan verildiği zaman büyük bir kısmı absorbe ve inaktive edilmeden barsak lumeninde kalır ve feçesle atılır. Nistatin cilt, ağız, özofagus, barsak ve vajina'nın Candida infeksiyonlarının (kandidiyazis veya diğer adıyla kandidozis'in) tedavisinde **lokal olarak kullanılır.** Parenteral olarak verildiğinde toksisitesi fazladır; bu nedenle **sistemik (dissemine) Candida infeksiyonlarında kullanılmaz,** onun yerine flukonazol veya amfoterisin B kullanılır.

Cilt ve vulvanın kandidiyazisinde, gramında 100.000 Ü ilaç içeren merhem, toz veya solüsyon şekli kullanılır. **Ağız kandida infeksiyonlarında** 1 ml'de 500.000 Ü içeren ağız süspansiyonu bir süre ağızda tutularak lokal uygulanır. Bu dozun yarısı ağızın bir tarafına ve diğer yarısı öbür tarafına uygulanabilir. Bu şekildeki uygulama özofagus kandidiyazisini de etkileyebilir. **Vajinal kandidiyaziste,** 500.000 Ü ilaç içeren vajinal tableti kullanılır; ancak bu hastalıkta mikonazolun vajinal kreminden ve sistemik ketokonazol veya flukonazol'dan daha az etkilidir. **Barsak kandidiyazisine** karşı günde 3 kez, 500.000 Ü ilaç içeren tableti ağızdan verilir. Nistatine karşı rezistans gelişmesi bildirilmemiştir. Nistatin nadiren yan tesir

yapar. Nadiren Stevens-Johnson sendromu yaptığı bildirilmiştir. Alerjik reaksiyona neden olmaz; ancak lokal tahriş yapabilir.

Kaspofungin: Polipeptid (ekinokandin) yapılı, görece yeni bir antifungal ilaçtır. Mantar hücre duvarının önemli bir yapı taşı olan 1,3-beta-D-glukanin sentezini inhibe ederek güçlü fungisid etki yapar. Amfoterisin ya da itrakonazola yanıt vermeyen ya da onları tolere edemeyen invazif asperjilozis olgularında ve invazif kandidiyaziste (örneğin faringeal ve özofageal kandidiyaziste) kullanılır. Nötropenik hastalardaki sistemik mikozların tedavisi için mikolojik tanı konulana kadar başlangıçta yapılacak **ampirik (kör) tedavi** için de kullanılabilir. Ağızdan uygulanmaz.

Tedavinin ilk günü günde bir kez 70 mg i.v. infüzyonla verilir. Daha sonra günlük doz 50 mg'a düşürülür. Gastrointestinal bozukluk, serum potasyum ve magnezyum düzeyinde azalma ve anafilaksi dahil aşırı duyarlık reaksiyonu ve solunsal sıkıntı sendromu yapabilir.

Anidulafungin: Bundan önceki ilaç gibi **ekinokandin** türevi bir ilaçtır ve Candida'ya etkilidir. İntraabdominal, peritoneal ve özofageal kandidiyazis dahil invazif Candida infeksiyonlarında intravenöz infüzyonla ilk gün 200 mg, daha sonra günde bir 100 mg dozunda kullanılır. Gastrointestinal bozukluklar, koagülasyon bozukluğu, konvülsiyonlar, kolestaz, hepatit, hipoglisemi ve ciltte döküntüler yapabilir.

2. İMİDAZOL VE TRİAZOL TÜREVİ ANTİFUNGAL İLAÇLAR

İmidazol türevi çeşitli antifungal ilaçlar 1978'den itibaren çıkarılmaya başlanılmışlardır. Geniş spektrumlu **fungistatik ilaçlardır.** Cilt ve mukozaların mantar infeksiyonları ile kronik mukokütanöz kandidiyazis tedavisinde diğer ilaçlara göre üstünlük gösterirler. Sistemik kullanılanlar sistemik mantar infeksiyonlarının çoğunda amfoterisin B'den daha etkin değildirler, fakat ondan çok daha az toksiktirler.

İmidazol türevi antifungal ilaçlardan sonra, yapıca onlara benzeyen N–sübstitüe triazol türevi fungistatik ilaçlar geliştirilmiştir. İmidazol ve triazol türevi antifungallere **ortak bir adla azoller** denilir. Triazol türevleri, imidazol türevleri ile aynı antifungal spektruma ve aynı etki mekanizmasına sahiptir. Ancak triazol türevleri (flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol gibi), **sistemik verilişte** imidazol türevlerine göre **üç noktada üstünlük** gösterirler. Şöyle ki triazol türevi ilaçlar: (i) Daha yavaş metabolize edildikleri için daha uzun etkilidirler ve doz intervalleri daha uzundur. (ii) İnsan hücrelerindeki sterol sentezi üzerinde, daha az etkilidirler; bu nedenle direkt toksik etkileri daha zayıftır. (iii) İmidazol türevi ilaçların sistemik verilişte yapabildikleri endokrin yan tesirleri göstermezler.

İmidazol ve triazol türevi antifungal ilaçlar mantar hücrelerinin sitoplazma membranındaki ana sterol bileşiği olan **ergosterol'un sentezini,** 14–metillanosterol'un desmetildihidrolanosterola dönüşümü basamağında **inhibe ederler.** Bu dönüşümü yapan **14 α– demetilaz enzimi,** bir mikrozomal sitokrom P450 türüdür. İmidazol ve triazol türevi ilaçlar bu sitokrom P450'yi selektif olarak inhibe ederler. Mantarların sitokrom P450'si, imidazol türevlerine memelilerin aynı enzimine kıyasla en az 1000 kez daha duyarlıdır. Bu fark ve selektiflik triazol türevlerinde, imidazol türevlerinde olduğundan daha fazla (yaklaşık on bin kez)'dir. İmidazollar ve triazollara maruz kalan mantar hücrelerinde 14 α–metil sterollar birikir ve bunlar membran fosfolipidlerinin asil zincirlerinin normal düzenini ve membrana bağlı belirli enzimlerin fonksiyonlarını bozarlar; sonuçta mantar hücrelerinin **büyümeleri inhibe edilir;** ayrıca **hücre membranının permeabilitesi bozulur.** Bu grup ilaçların antibakteriyel etkisi yoktur.

Azol antifungal ilaçlardan klotrimazol, izokonazol, ekonozol, tiokonazol, oksikonazol, sulkonazol ve butokonazol **dermatofitozlara karşı ve sadece lokal** kullanılırlar; bunlara bu bölümün sonunda değinilmiştir.

KETOKONAZOL

Dermatofitlerin çoğuna, Candida türlerine, Blastomyces dermatidis'e, Coccidioides immitis'e ve Histoplasma capsulatum'a karşı in vitro ortamda etkilidir. Paracoccidioides türleri ile Aspergillus türlerinin duyarlığı geniş ölçüde değişkenlik gösterir. Diğer imidazollar gibi duyarlı fungusların membran permeabilitesini artırır; Candida'larda ayrıca, maya şeklinin lökositler tarafından fagositoza daha az elverişli olan psödohifa şekline dönüşümünü azaltarak da antifungal etki yapar. Terapötik dozlarda **fungistatik etkilidir;** fungisid konsantrasyon vücutta bu dozlarla oluşmaz. Aktif üreme dönemindeki mantarlara etkilidir; üremesi durmuş mantarlara etkili olmadığından tedavi yeterli bir süre yapılmamışsa nüks kaçınılmaz olur. Fungus infeksiyonları dışında cilt layşmanyazis'i etkeni Leishmania tropica'ya karşı da etkilidir.

Ketokonazol mide–barsak kanalından çabuk absorbe edilir; mide asiditesinin fazlalığı bu ilacın absorpsiyonunu artırır. Bu nedenle yemekten hemen önce veya yemek sırasında alınması gerekir. **Mide asiditesinin** absorpsiyonu artırması, dibazik bir bileşik olan ketokonazol'un suda çözünürlüğünü artırmak suretiyle olur. Antasid ilaçlar veya histamin H_2–reseptör blokörü ya da proton pompası inhibitörü ilaçlarla birlikte alınırsa ketokonazolun absorpsiyonu engellenir ve oluşturduğu kan düzeyi önemli ölçüde düşer. Yaşlılarda mide asid salgısının azalması nedeniyle biyoyararlanımı azalabilir. Vücut dokularına (SSS hariç) **dağılımı iyidir.** Karaciğerde **önemli ölçüde metabolize edilir;** ayrıca kısmen, değişmemiş şekilde safra içinde feçes'e atılır. Metabolizması büyük ölçüde CYP3A4 adlı sitokrom P450 enzimi tarafından yapılır. Eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (6.5–10 saat). Ketokonazol bu enzimin ve bir dışa–atım pompası olan P–glikoproteinin inhibitörüdür (bkz. 5. Konu Tablo 5.4 ve 11. Konu II. Bölüm). Bu nedenle görece fazla **etkileşme yapma potansiyeli** vardır. Bu enzimle yıkılan simvastatin, atorvastatin, bazı glukokortikoidler, siklosporin, terfenadin, astemizol ve diğer bazı ilaçların plazma düzeyini ve toksisitesini artırır.

Başlıca indikasyonları şunlardır: **(i) Dermatofitozların ve yüzeyel kandidiyazisin tedavisi:** Bu indikasyon-

larda **ağızdan veya lokal** kullanılır. Sistemik verilişinin meydana getirdiği yan tesirler nedeniyle, sözkonusu yüzeyel infeksiyonlarda, ancak klasik lokal antifungal tedavi ile veya griseofulvin ile yeterli bir cevap alınamayan rekkurrent olgularda sistemik ketokonazol kullanılır. Esasında dermatofitozlara karşı griseofulvin'den daha etkilidir. **Kronik mukokütanöz kandidiyazisin** halen en iyi ilacıdır. Ketokonazol yüzeyel infeksiyonların tedavisi için günde bir kez veya 12 saat ara ile iki kez 200 mg dozunda ağızdan alınır. Vajinal kandidiyaziste beş gün verilir. Pitiriazis versikolor gibi sadece cildi ilgilendiren infeksiyonlarda ketokonazolun her gün şampuan şeklinde 14 gün lokal uygulanması yeterli olur. Tırnak veya kılları tutan yüzeyel infeksiyonlarda (onikomikozis, tinea capitis, tinea barbae vb. gibi) daha uzun süre ağızdan kullanılır. Lokal uygulama için %2'lik krem, 400 mg'lık vajinal ovül ve ayrıca şampuan şekli vardır (ii) **Sistemik mantar infeksiyonları:** Çeşitli sistemik mikozların tedavisinde ketokonazolun önemli bir yeri vardır; ancak ağır olgularda, menenjitte ve AİDS ve diğer immün yetmezlikli hastalardaki mantar infeksiyonlarında, daha güçlü olan amfoterisin B tercih edilir. Ketokonazolun kullanıldığı sistemik mikozlar blastomikozis, histoplazmozis, parakoksidioidomikozis, dissemine kandidiyazis (özellikle kronik mükokütanöz kandidiyazis sonucu olan), kromomikozis ve koksidioidomikozis (sadece non–meninjeal şekli)'dir.

Sistemik infeksiyonlarda ağızdan günde 400–800 mg ve bazı durumlarda daha yüksek dozda verilerek 6–12 aylık kür uygulanır. Kronik mukokutanöz kandidiyaziste tedaviden sonra devamlı idame uygulaması yapılır. Çocuk dozu günde 3.3 mg/kg'dır; derin mikozlarda iki katına çıkarılır. Ketokonazol parenteral yoldan kullanılamaz.

Ketokonazol'un en sık görülen **yan tesirleri** olguların % 5'e yakın bir bölümünde meydana geldiği saptanan, bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi **gastrointestinal belirtilerdir.** Ciltte döküntü ve kaşıntı yapabilir. Ketokonazol'un ciddi yan tesirleri vardır. **Hepatit** oluşturabilir; karaciğer enzimlerinin serum düzeyinde yükselme yapar. Masif karaciğer nekrozu sonucu ölüm bildirilmiştir. Hepatitin idiyosenkratik nitelikte olduğuna inanılmaktadır; özellikle 2 haftadan daha uzun tedavi sırasında ortaya çıkar. Hepatitin başlangıçta farkına varabilmek için hastaya malez, grip–benzeri belirtiler, sarılık, koyu idrar çıkarma veya açık renkli feçes çıkarma gibi durumlar olduğunda doktora başvurması söylenmelidir; bu belirtiler görüldüğünde ilaç kesilmelidir. Ketokonazol adrenal kortekste glukokortikoid hormon sentezini ve gerek testiste testosteron ve gerekse adrenal kortekste diğer androjenlerin sentezini inhibe eder; aynı şekilde kadınlarda estradiol sentezini de bozar. Erkek hastaların yaklaşık %10'unda **jinekomasti** yapar; libido azalması, impotens ve yüksek dozda oligospermi yapabilir. Kadınlarda **menstrüel düzensizliğe** neden olabilir. Sözü edilen **endokrin nitelikteki yan tesirler** ketokonazolun, endokrin bezlerde steroid hormon sentezinde rol alan bir P450 sitokrom enzimini inhibe etmesine bağlıdır. Nadir olarak anafilaktik şok yapabilir.

Gebelerde, emzirenlerde ve karaciğer bozukluğu olanlarda kontrindikedir. Gebe deney hayvanlarına yüksek dozda verilmesi yarık damak yapar.

Ketokonazolun H_2–reseptör blokörleri ile **etkileşmesine** daha önce değinilmiştir. Ketokonazol, CYP3A4 enzimini inhibe ettiği için siklosporin'in inaktivasyonunu yavaşlatır ve nefrotoksisitesini artırır. Rifampisin enzim indüksiyonu yaptığı için ketokonazolun eliminasyonunu hızlandırır, kan düzeyini ve etkinliğini azaltır. İzoniazid de ketokonazolun plazma düzeyini düşürür. Ketokonazol, varfarin'in ve bazı antihistaminiklerin (bkz. 86 Konu) toksisitesini artırır; fenitoin ve metilprednizolon'un eliminasyonunu bozar.

FLUKONAZOL

Fluorlanmış polar bis–triazol türevidir. Hem oral ve hem de parenteral verilişe elverişli ilk azol'dur. Antifungal spektrumu ve etki mekanizması bakımından **ketokonazola benzer.** Ancak ondan **daha az toksiktir**; ayrıca suda kolay çözündüğünden, ondan farklı olarak parenteral solüsyonu yapılabilir.

Ağız yolundan alındığında tam veya tama yakın derecede absorbe edililir; mide asiditesi veya yiyeceklerle birlikte alınması oral biyoyararlanımını değiştirmez. Plazma proteinlerine düşük derecede bağlanır. Yeterince lipofilik ve ufak moleküllü olduğu için BOS ve diğer vücut sıvıları içine kolay geçer ve BOS'taki konsantrasyonu plazmadakinin % 50–60'ı kadardır. Eliminasyonu, esas olarak **böbrekler yoluyla** ve fazla değişmeksizin olur. Şöyle ki oral dozun yaklaşık % 80'i değişmemiş şekilde idrarla atılır; bu oran ketokonazolda % 5 kadardır. Bu nedenle, flukonazol idrar yollarında güçlü antifungal etkinlik gösterir. Eliminasyon yarılanma ömrü uzun (yaklaşık 27 saat) olduğundan sistemik olarak günde bir kez verilir. Günde 50 mg 2 hafta verildiğinde, stratum corneum'daki konsantrasyonu serumdakinin 5 katına kadar çıkar; ilaç kesildikten sonra orada 12 hafta kadar kalır.

Orofaringeal ve diğer mukozal kandiyazis olgularında ağızdan günde 50 – 100 mg, 7 – 14 gün kullanılır. Böbrek yetmezliği olan olgularda dozunun azaltılması gerekir. İmmün yetmezlikli hastalarda gelişen orofaringeal kandidiyazise karşı; yukarıdaki dozda verilen flukonazol, 200 – 400 mg/gün dozundaki oral ketokonazol kadar etkili bulunmuştur. Ancak flukonazol, ketokonazoldan daha pahalı bir ilaçtır. İmmün yetmezlik bulunan hastalarda ve kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda diğer fungal infeksiyonların önlenmesinde de kullanılır. **Akut vulvovajinal kandidiyazis** tedavisi için, oral verilen 150 mg'lık tek dozu yeterli bulunmuştur. **Sistemik (invazif) kandidiyaziste** ve **Coccidioides menenjiti** tedavisi için ağızdan ve gereken durumlarda i.v. infüzyonla günde bir kez 200 – 400 mg verilir. AİDS'li hastalarda gelişen **kriptokokal menenjitte,** amfoterisin B'ye yakın derecede etkilidir. Ancak hastalığın akut döneminde amfoterisin B tercih edilir. Amfoterisin B'nin antifungal etkinliğini antagonize ettiğinden aynı zamanda kullanılmamalıdır. Kriptokokal menenjitin nüksünün önlenmesinde de kullanılır.

Flukonazol; amfoterisin B, flusitozin ve ketokonazoldan daha az toksiktir. En sık görülen **yan tesirleri** gastrointestinal bozukluklardır. Deney hayvanlarına yüksek dozda verildiğinde karaciğer bozukluğu yaptığı bildirilmiştir.

CYP3A4 enzimini inhibe etme potansiyeli diğer azollara göre düşüktür. Ketokonazoldan farklı olarak sağlıklı gönüllülerde testosteron, estradiol ve kortizol sentezini etkilemediği görülmüştür. Gebe deney hayvanlarında ketokonazola göre daha az fototoksik bulunmuştur. Gebelerde ve emzirenlerde dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Birlikte alınan fenitoin, sulfonilüreler ve daha hafif derecede olmak üzere varfarin ve siklosporin'in plazma konsantrasyonunu yükseltir. Kalpte QT aralığını uzatma potansiyeli vardır; bu tür etkinliği olan ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

DİĞER AZOL TÜREVLERİ

İtrakonazol: Triazol türevi bir antifungal ilaçtır. Ketokonazola spektrumu bakımından benzer; daha az yan tesir yapar. Biyoyararlanımı daha düşüktür. Şöyle ki yaklaşık % 55 oranında absorbe edilir; ancak absorpsiyonu besinler tarafından artırılır.

Ketokonazol ve flukonazol için belirtilen indikasyonlarda ağızdan günde iki kez 100–200 mg dozunda kullanılır.

Ayrıca hematolojik malign hastalığı olanlarda ve kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda nötropeni zemininde oluşacak sistemik mikozlara karşı profilaksi için i.v. infüzyonla kullanılır. Diğer antifungal ilaçların etkisiz kaldığı veya uygun bulunmadığı sistemik mikozlarda da kullanılabilir. Bu klinik durumlarda başlangıçta 2 gün günde 2 kez ve sonra günde bir kez 200 mg i.v. infüzyonla en fazla 12 güne kadar uygulanabilir.

En sık görülen yan tesirleri bulantı ve kusmadır; % 10–15 oranmda görülür. Zayıf nefrotoksik etkisi vardır. Bazen hepatik transaminazların ve alkalin fosfatazın plazma düzeyini yükseltebilir. Yüksek dozda ve uzun süre verildiğinde, yaşlılarda ya da negatif inotrop etkili ilaçlarla (kalsiyum kanal blokörleri gibi) tedavi edilenlerde kalp yetmezliği yapabildiği seyrek de olsa bildirilmiştir.

Vorikonazol: Flukonazola rezistan invazif Candida infeksiyonları, invazif asperjilozis, Fusarium ve Scedosporium türü seyrek görülen mantarların yaptığı ciddi infeksiyonlarda kullanılan yeni bir azol türevidir. Ağır olgularda i.v. infüzyonla başlangıçta 12 saat ara ile 6 mg/kg iki doz uygulanır ve sonra aynı sıklıkta 3-4 mg/kg i.v. infüzyonla verilir. Ağızdan başlangıçta 12 saat ara ile 400 mg, sonra aynı sıklıkta 200-300 mg verilir. En fazla 6 ay kullanılır. Çok çeşitli yan tesirler yapar: mide-barsak bozukluğu, periferik ödem, görme keskinliğinin ve renk görmenin bozulması (bazen retinit, optik nörit, ve optik sinir atrofisi), sarılık, dermatit, ateş, ışığa duyarlık, kemik iliği depresyonu (pansitopeni dahil), anafilaktoid reaksiyon, tiroid bozuklukları, aritmiler (EKG'de QT mesafesini uzatır), Stevens-Johson sendromu, ve toksik epidermal nekroliz gibi.

Mikonazol nitrat: Fenetilimidazol türevi sentetik bir antifungaldir. Yapısı bakımından klotrimazol'a benzer. Fungisid değil, fungistatik etki yapar. Antifungal spektrumu ketokonazol ve flukonazolunkine benzer.

Mikonazol, sadece **lokal** uygulanabilir. Candida türü mantarların veya dermatofitlerin yaptığı **yüzeyel mikozlarda,** lokal olarak % 2'lik krem, losyon veya pudra şeklinde kullanılır. **Vajinal kandidiyazis'e** karşı ovül, vajinal tablet ve vajinal krem şeklinde kullanılır.

Klotrimazol: Metilimidazol türevi sentetik bir antifungaldır. Dermatofitlere, maya mantarlarına (Candida'lar gibi), M. furfur ve Corynebacterium minutissimum'a karşı etkilidir. Çeşitli dermatofitlere bağlı **yüzeyel cilt infeksiyonlarında** (tinea corporis, tinea pedis, tinea cruris gibi), pitiriyazis versikolor ve eritrazmada sadece **lokal** olarak % 1'lik cilt kremi veya solüsyonu şeklinde ve **vajinal kandidiyazis'e** karşı 100 mg'lık vajinal tablet veya krem şeklinde lokal kullanılır. İki haftalık bir tedavi genellikle yeterli olur.

Sadece lokal uygulanan azol türevleri: Antifungal etkinliği bakımından yukarıdaki ilaçlara benzeyen **tiokonazol, bifonazol, oksikonazol, ekonazol** ve **izokonazol nitrat** ve **sulkonazol nitrat** gibi diğer imidazol türevleri ve bir triazol türevi olan **terkonazol lokal olarak kullanılırlar;** bunların bir kısmının müstahzarları Konunun sonunda gösterilmiştir.

Yukarıda sayılan, lokal kullanılan azol türevi antifungal ilaçlar etkinlik ve yan tesirleri yönünden birbirlerine yakından benzerler. Uygulandıkları cilt bölgelerinden yavaş olarak ve düşük derecede absorbe edilirler. Belirgin bir sistemik etki oluşturmazlar. Gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamaları tavsiye edilir. Başlıca yan tesirleri uygulandıkları yerde bazen eritem, kepeklenme, kaşıntı, iğnelenme, ödem ve ürtiker yapmalarıdır.

3. ALİLAMİN TÜREVLERİ

Bu grupta **terbinafin ve naftifin** vardır. İlki sistemik ve lokal ve ikincisi sadece lokal olarak kullanılır. Dar spektrumludurlar, terapötik doz düzeyinde esas olarak **dermatofitlere karşı** etkilidirler. Alilaminler dermatofitlere karşı gravimetrik etki gücü en yüksek olan (MİK değerleri 0.003 µg/ml dolayında olan) ve onlara karşı diğer antifungal ilaçların çoğundan farklı olarak **fungisid** etki gösteren ilaçlardır. Fazla lipofilik ve keratolitik bileşiklerdir. Bu özelliği ve fungisid olması nedeniyle sistemik terbinafin uygulanması **dermatofitlere** bağlı **onikomikozis**in (el ve ayak tırnağı mikozisinin) tedavisinde tercih edilir. Azollara ve griseofulvine göre bu durumda daha kısa zamanda ve daha yüksek oranda radikal tedavi sağlar; nüks oranı daha düşük olur. Yüzeyel dermatofitozlara karşı oral terbinafin, griseofulvin kadar etkilidir.

Duyarlı funguslarda **skualen epoksidaz**ı selektif bir şekilde inhibe ederek ergosterol sentezini erken bir basamakta bloke ederler. Ayrıca, bu inhibisyon sonucu hücre içinde aşırı miktarda toplanan **skualen** aracılığı ile fungus hücre membranı fonksiyonunu ve hücre duvarı sentezini bozarlar. Azol grubu ilaçların aksine fungal veya memeli sitokrom P450 enzimlerini (insanlarda CYP2D6 hariç) inhibe etmezler.

Terbinafin: Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Lipofilik olması nedeniyle dermis, epidermis, sebum ve yağ dokusunda toplanır. Stratum korneumda birikir.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir; eliminasyon yarılanma ömrü 17 saat kadardır.

Dermatofitlere bağlı **onikomikozisin ve yüzeyel dermatofitozların tedavisi** için **ağızdan** günde tek doz halinde 250 mg verilir. Yüzeyel dermatofitozlara karşı 2–4 hafta uygulanır. Onikomikoziste tercih edilen bir ilaçtır; bu indikasyonda daha uzun süre (6 hafta–3 ay ve hatta daha uzun) verilir ve diğer antifungal ilaçlara göre daha kısa sürede klinik ve mikolojik kür sağlar. Üç aylık bir uygulamadan sonra bir yıllık izlemede kür oranı % 70–80 dolayına çıkabilir. Tinea pediste 2–6 hafta kullanılmalıdır. Yüzeyel dermatofitozlarda, cilt kandidiyazisinde ve pitiriazis versikolorda %1'lik kremi veya diğer cilt preparatları lezyonlu cilt bölgesine günde 1–2 kez 1–2 hafta uygulanarak tedavi yapılabilir. Ağızdan alındığında görece sık görülen yan tesirleri dispepsi tipi gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı ve cilt reaksiyonlarıdır. Nadiren karaciğer fonksiyonunu bozabilir, serum transaminazları düzeyini yükseltebilir.

TABLO 26.1
Bazı önemli mantar infeksiyonları ve kullanılan ilaçlar

Etkenler	Önemli yerleşme yerleri	Hastalığın adı	Tedavi için kullanılan ilaçlar
		DERMATOFİTOZLAR:	
Trichophyton schoenleini T. tonsurans T. corporis T. mentagrophytes T. rubrum Microsporum lanosum. M. gypseum M. audouini	Kılsız cilt Ayaklar Tırnaklar Saçlı deri Saçlı deri Bacaklar ve perine Sakallı deri	Tinea vercicolor Tinea pedis (atlet ayağı) Tinea unguium Tinea capitis Tinea favosa Tinea cruris Tinea barbae	**Lokal tedavi için:** Klotrimazol, mikonazol, tiokonazol, bifonazol, oksikonazol izokonazol ve ketokonazol gibi imidazol türevleri, naftifin, sikloproksolamin, tolnaftat, undesilenik asid **Sistemik tedavi için:** Ketokonazol, flukonazol, terbinafin, itrakonazol, griseofulvin
Corynebacterum minutissimum	Cilt	Eritrazma	Eritromisin
		KANDİDİYAZİS:	
Candida albicans	Dudak komisürleri Ağız Özofagus Vulva ve anüs Parmak araları ve cilt kıvrımları Barsaklar Vajina	Perleş Müge Özofajit Vulvit, anit İntertrigo Barsak kandidiyazisi Vajina kandidiyazisi	**Lokal olarak:** Nistatin, klotrimazol, mikonazol veya diğer imidazoller. Gerekirse sistemik olarak: flukonazol veya ketokonazol (oral), ufak doz amfoterisin B (i.v.)
	Kan ve çeşitli organlar Bronşlar ve akciğerler	Candida septisemisi Akciğer kandidiyazisi	Amfoterisin B ± flusitosin Amfoterisin B ± flusitozin Anidulafungin Kaspofungin Vorikonazol
	Kronik mükokütanöz kandidiyazis		Ketokonazol
		SİSTEMİK MİKOZLAR	
Aspergillus fumigatus	Akciğerler veya dissemine	Asperjilozis (invazif-tip)	Amfoterisin B ± flusitozin veya rifampisin Kaspofungin Vorikonazol
Blastomyces dermatidis	Akciğerler, cilt	Blastomikozis	Amfoterisin B Ketokonazol* İtrakonazol
Coccidioides immitis	Akciğerler veya dissemine	Koksidioidomikozis	Amfoterisin B Ketokonazol* İtrakonazol
Cryptococcus neoformans	Akciğerler, cilt ve ciltaltı Meningeal	Kriptokokozis (torulozis) Cryptococcus menenjit	Amfoterisin B ± flusitozin Yukardaki kombinasyon Alternatif: flukonazol
Histoplasma capsulatum	Akciğerler, retikülo-endoteliyal sistem	Histoplazmozis	Amfoterisin B Ketokonazol İtrakonazol
Sporotrichum schenkii	Dissemine veya bazı dokularda lokalize	Sporotrikozis	Potasyum iyodür (cilt tipinde) Amfoterisin B (cilt-dışı tipinde)

* Ağır olgularda ve immün yetmezliği olanlarda, amphoterisin B tercih edilir.

Naftifin: Çeşitli yüzeyel dermatofit infeksiyonlarında **lokal** uygulanır ve aynı şekilde uygulanan imidazol türevi ilaçlara göre daha erken düzelme sağlar; kür oranı onlarınkine eşit veya daha yüksektir. Cilt kandidiyazisine karşı da etkilidir. % 1'lik merhemi günde 2 kez sürülerek uygulanır. Uygulandığı yerde yanma ve iğnelenme duyumsanmasına, kuruluk, kızarma ve kaşınmaya neden olabilir.

5. DİĞER ANTİFUNGAL İLAÇLAR

A. SİSTEMİK UYGULANANLAR

Griseofulvin: İnsanda Microsporum, Trichophyton ve Epidermophyton'lar gibi **dermatofit mantarların yaptığı yüzeyel infeksiyonlara** karşı etkilidir. Günümüzde esas olarak erişkinler ve çocuklarda tinea capitis'in tedavisinde kullanılır.

Duyarlı fungus hücresinde mikrotübül proteinine bağlanarak **mitozu inhibe etmek suretiyle fungistatik etki** yapar, fungisid değildir.

Dokulara dağılımı iyidir. Ciltte **epidermis hücrelerinde birikir** ve bu hücrelerin keratinize olup stratum korneum'a, kıl veya tırnaklara katılmaları sırasında içlerindeki griseofulvin bu keratinize yapıların içine girmiş olur. Stratum korneum, kıl ve tırnak gibi dolaşımdan yoksun yapılarda yerleşmiş mantarların gelişmesi, böylece griseofulvin tarafından önlenilmiş olur. Bu etki mekanizmasından dolayı hastalık belirtilerindeki düzelme tedaviye başladıktan ancak **bir kaç hafta sonra ortaya çıkar.** Tedavinin 3 – 6 ay kadar devam etmesi gerekir. Ağızdan günde 2 kez 250 mg ve ağır injeksiyonlarda 500 mg dozunda verilir.

Yan tesirleri, diğer bazı antifungal ilaçlarınkilere göre daha seyrek görülür. Bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı ve ciltte alerjik döküntüler mutad yan tesirlerini oluşturur. Porfiri, fotosansibilite, kemik iliği depresyonu, proteinüri, mental konfüzyon, vertigo ve işitmede azalma da yapabilir. **Gebelere verilmemelidir.** Tedavi sırasında ve bittikten sonra 1 ay gebe kalınmamalı ve tedavi edilen erkekler ilaç aldığı sürece ve sonra 6 ay eşini döllememelidir (ilaç spermaya da geçer).

Griseofulvin mikrozomal enzim indüksiyonu yaptığı için oral antikoagülanların etkisini azaltır. Öte yandan enzim inhibisyonu sonucu alkolün etkisini artırır; disülfiram-benzeri zayıf etkisi vardır.

Flusitozin (5–Fluorositozin): Sistemik fungus infeksiyonlarının tedavisinde ağız yolundan kullanılan, oldukça toksik sentetik bir ilaçtır. Amfoterisin B gibi, **sistemik infeksiyon yapan mantarların bir kısmına karşı** etkilidir. Amfoterisin'e göre antifungal etki gücü zayıftır; etkisine karşı **çabuk rezistans** gelişir. Diğer özelliklerine 11. Baskıda değinilmiştir (bkz. s. 249).

Posakonazol: Yeni bir antifungaldır. Nötropeni ve diğer tür ağır immün bozukluğu olan hastalarda (transplantasyon için immünosüpresyon yapılanlar ve antineoplastik kemoterapi uygulananlar gibi), amfoterisin, flukonazol ve itrakonazol gibi yerleşmiş antifungal ilaçlara yanıt alınamıyorsa veya hasta bunları tolere edemiyorsa invazif asperjilozis, koksidioidomikozis, fusariozis'in ve orofaringeal kandidiyazisin tedavisinde kullanılır. Profilaksi amacıyla da kullanılabilir. Ağız yolundan günde 600-800 mg, 2-4 doza bölünerek yiyeceklerle birlikte verilir; aç karna alınmaz. Seyrek de olsa aritmiler, kalp yetmezliği, inme, konvülsiyonlar, nöropati, ensefalopati ve tromboz gibi ciddi yan tesirler yapabilir. Yukarıda belirtilen hastalarda son seçenek ("kurtarıcı") olduğu için bu risklerine karşın kullanılması uygun görülür. Olağan yan tesirleri mide-barsak bozuklukları, sersemlik, uyuşukluk, ciltte döküntüler, hematolojik ve elektrolit bozuklukları ile ateştir.

B. LOKAL UYGULANANLAR

Tolnaftat: Toliltiyokarbamat'ın naftil türevi olan sentetik bir maddedir. **Dermatofitlere karşı** (tinea pedis, tinea cruris ve tinea corporis) etkilidir. Cilt üzerindeki dermatofitozlara (özellikle ayak parmakları üzerindekilere) ve pitiriazis versikolora karşı % 1'lik merhem, solüsyon veya pudra şeklinde kullanılır.

Amorolfin: Onikomikozis (tırnak tinea'sı) tedavisinde %5'lik oje veya krem şeklinde kullanılır. Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Yağ asidleri: Propionik asid ve tek sayıda karbonlu daha uzun zincirli yağ asidleri **(kaprilik asid ve undesilenik asid gibi)** fungistatik etkinlik gösterirler. Bu maddeler serbest asid şeklinde oldukları gibi, tuzları (çinko, bakır, sodyum, potasyum) şeklinde de kullanılırlar. Serbest asidler, asetik asid veya butirik asidinkilere benzeyen ve hoşa gitmeyen koku yaydıklarından tercihan tuzları kullanılır. "Serbest asid + tuz" karışımları serbest aside göre daha kuvvetli antifungal etki yapar. En çok kullanılan **undesilenik asid ve onun çinko tuzu (çinko undesilenat)**'dır. Bu yağ asidleri ve tuzları solüsyon, merhem ve pudra şeklinde cildin **yüzeyel mantar infeksiyonlarında** sadece lokal kullanılırlar.

Undesilenik asid sıvı bir madde olup müstahzarlarında suda genellikle % 5–10 konsantrasyonundaki solüsyonu bulunur. Çinko undesilenat toz halindedir ve % 10 – 20 konsantrasyonunda kullanılır. İlacın bileşimine giren çinko iyonunun astrenjan etkisine bağlı olarak da lokal iltihap belirtilerini azaltabilir.

İyod: Alkoldeki solüsyonu (% 1 veya % 2'lik) cilde lokal uygulama suretiyle **tinea pedis** tedavisinde kullanılır. Hastalığın başlangıcında uygulandığı takdirde iyileşme oranı yüksektir. Yavaş olarak iyod salıveren polimer bir bileşik olan **povidon–iyod,** ovül şeklinde vajinal kandidiyazis tedavisinde kullanılır (bkz. 35. Konu).

Siklopiroks olamin: Dermatofitozlarda ve cildin ve vajina'nın Candida infeksiyonlarında lokal olarak kullanılır. Yüzde 1 ilaç içeren cilt ve vajina kremi, cilt solüsyonu ve % 8'lik tırnak cilası şeklinde uygulanır.

Diğerleri: Benzoik asid, salisilik asid, kükürt, sodyum tiyosülfat ve amibiyazis tedavisinde kullanılan bazı 8–hidroksikinolin türevleri (kliokinol vb. gibi) antifungal etkinlik gösterirler ve yüzeyel mantar infeksiyonlarının tedavisinde lokal olarak kullanılırlar. Salisilik asid'li merhem veya solüsyonlar bu ilacın keratolitik etkisi nedeniyle özellikle hiperkeratotik dermatofitozlarda yararlı olurlar. İmidazol türevi antifungal ilaçların çıkmasıyla bu paragrafta sayılan ilaçların terapötik değeri ve kullanılışı azalmıştır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

SİSTEMİK KULLANILANLAR

1. **AMFOTERİSİN B MÜSTAHZARLARI:**
   - Ambisome Flakon İ.V. (Gilead Sciences): 50 mg lipozomal amfoterisin B, 1 flakon/kutu.
   - Fungizone Flakon İ.V. (Bristol-Myers Squibb): 50 mg amfoterisin B, 1 flakon/kutu.
2. **KETOKONAZOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Ketoral Tablet (Bilim): 200 mg ketokonazol, 10 tablet/kutu.
   - Nizoral Tablet (Janssen Cilag): 200 mg ketokonazol, 10 tablet/kutu.
3. **FLUKONAZOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Fungan Kapsül (İ.E. Ulagay): 150 mg flukonazol, 1 ve 2 kapsül/kutu.
   - Fungan Flakon İ.V. (İ.E. Ulagay): 2 mg flukonazol / ml, 50 ml x 1 flakon/kutu.
   - Kandizol Kapsül (İ.E. Ulagay): 150 mg flukonazol, 1 ve 2 kapsül/kutu.
   - Triflucan Kapsül (Pfizer): 100 mg flukonazol, 7 kapsül/kutu; 200 mg flukonazol, 7 kapsül/kutu
   - Triflucan Şurup (Pfizer): 50 mg flukonazol/10 ml, 70 ml şişe/kutu.
   - Triflucan İnfüzyon Solüsyonu İ.V. (Pfizer): 2 mg flukonazol / ml, 1x50 ml flakon/kutu.
4. **GRİSEOFULVİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Gefulvin Forte Tablet (Sanofi Aventis): 500 mg griseofulvin, 30 tablet/kutu.
5. **KASPOFUNGİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Cancidas Flakon İ.V. (Merck Sharp & Dohme): 50 mg kaspofungin asetat, 1 flakon/kutu; 70 mg kaspofungin asetat, 1 flakon/kutu.

LOKAL KULLANILANLAR

1. **NİSTATİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Fungostatin Oral Süspansiyon (Nobel): 100.000 Ü nistatin / ml, 48 doz şişe/kutu.
   - Mikostatin Oral Süspansiyon (Deva): 100.000 Ü nistatin / ml, 48 doz şişe/kutu.
2. **KLOTRİMAZOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Canesten Krem (Bayer): %1 klotrimazol, 20 g tüp/kutu.
   - Gyno Canesten Vajinal Tablet (Bayer): 500 mg klotrimazol, 1 tablet/kutu.
   - İmazol Krem (Orva): %1 klotrimazol ve % 0,25 heksamidin izetionat, 30 g tüp/kutu.
3. **MİKONAZOL NİTRAT MÜSTAHZARLARI:**
   - Lotrimin Sprey (Assos): % 2 mikonazol nitrat,150g şişe/kutu.
   - Neo-Penotran Vajinal Ovül (Embil): 500 mg metronidazol ve 100 mg mikonazol nitrat, 14 ovül/kutu.
   - Neo-Penotran Forte Ovül (Embil): 750 mg metronidazol ve 200 mg mikonazol nitrat, 7 ovül/kutu.
   - Neo-Penotran Forte-L Vajinal Ovül (Embil): 750 mg metronidazol, 200 mg mikonazol nitrat ve 100 mg lidokain, 7 ovül/kutu.
   - Miko-Penotran Vajinal Ovül (Embil): 1200 mg metronidazol, 1 ovül/kutu.
   - Nidazol-M Vajinal Tablet (İ.E. Ulagay): 500 mg metronidazol ve 100 mg mikonazol nitrat, 14 tablet/kutu.
4. **TİYOKONAZOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Dermo Trosyd Deri Kremi (Pfizer): % 1 tiyokonazol, 20 g tüp/kutu.
   - Dermo Trosyd Tırnak Solüsyonu (Pfizer): % 28 tiyokonazol ve % 12 undesilenik asit, 1 şişe/kutu.
   - Dermo-Rest Dermal Krem (Zentiva): % 1 tiyokonazol, 20 g tüp/kutu.
   - Dermo-Rest Tırnak Solüsyonu (Zentiva): % 28 tiyokonazol ve % 12 undesilenik asit, 5 ml şişe/kutu.
   - Gyno-max Vajinal Ovül (Embil): 100mg tiyokonazol ve 150mg tinidazol, 7 ovül/kutu.
5. **BİFONAZOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Mycospor Krem (Bayer): % 1 bifonazol, 10 g tüp/kutu.
   - Mycospor Onychoset Tırnak Seti (Bayer): % 1 bifonazol ve % 40 üre, 10 g tüp/kutu.
6. **OKSİKONAZOL NİTRAT MÜSTAHZARLARI:**
   - Oceral Krem (Saba): % 1 oksikonazol nitrat,10 g tüp/kutu.
   - Oceral Sprey Solüsyon (Saba): % 1 oksikonazol nitrat, 20 ml şişe/kutu.
7. **İZOKONAZOL NİTRAT MÜSTAHZARLARI:**
   - Gyno-Travogen Ovül (Bayer): 600 mg izokonazol nitrat, 1 ovül/kutu.
   - Travogen Krem (Intendis): % 1 izokonazol nitrat, 30 g tüp/kutu.
   - Travogen Sprey (Intendis): % 1 izokonazol nitrat, 20 ml şişe/kutu.
8. **SULKONAZOL NİTRAT MÜSTAHZARLARI.**
   - Exelderm Krem (Abdi İbrahim): %1 sulkonazol nitrat, 20 g tüp/kutu.
9. **KETOKONAZOL MÜSTAHZARLARI**
   - Fungoral Şampuan (Sandoz): % 2 ketokonazol, 100 ml şişe/kutu.
   - Ketoral Krem (Bilim): % 2 ketokonazol, 40g tüp/kutu.
   - Ketoral Medikal Şampuan (Bilim): % 2 ketokonazol, 100 ml şişe/kutu.
   - Ketoral Vajinal Suppozituar (Bilim): 400 mg ketokonazol, 3 supozituvar/kutu.
   - Nizoral Krem (Janssen-Cilag): % 2 ketokonazol, 30g tüp/kutu.
   - Nizoral Medikal Şampuan (Janssen-Cilag): % 2 ketokonazol, 60 ml şişe/kutu.
   - Nizoral Ovül (Janssen-Cilag): 400 mg ketokonazol, 5 ovül/kutu.
10. **TERBİNAFİN MÜSTAHZARLARI**
    - Lamisil Krem (Novartis): % 1 terbinafin hidroklorür, 15 g tüp/kutu.
    - Lamisil Sprey Dermal (Novartis): % 1 terbinafin hidroklorür, 30 ml şişe/kutu.
    - Lamisil Once Film yapıcı Solüsyon (Novartis): %1 terbinafin hidroklorür, 4g tüp/kutu.
    - Terbonil Krem (Bilim): % 1 terbinafin hidroklorür, 15 g tüp/kutu.
    - Terbonil Sprey (Bilim): % 1 terbinafin hidroklorür, 30 ml şişe/kutu.
    - Tekfin Krem (Deva): % 1 terbinafin hidroklorür,15 ve 30 g tüp/kutu.
    - Tekfin Sprey (Deva): % 1 terbinafin hidroklorür, 30 ml şişe/kutu.
11. **TOLNAFTAT MÜSTAHZARLARI:**
    - Mikoderm Pomad (Adeka): % 1 tolnaftat, 10 g tüp/kutu.
    - Mikoderm Solüsyon (Adeka): % 1 tolnaftat, 20 ml şişe/kutu.
    - Tinactin Sıvı Sprey (Assos): % 1 tolnaftat, 150 g tüp/kutu.
    - Tinactin Pudra Sprey (Assos): % 1 tolnaftat, 133 g tüp/kutu.
12. **NAFTİFİN MÜSTAHZARLARI:**
    - Exoderil Krem (Sandoz): %1 naftifin hidrolorür, 30 g tüp/kutu.
    - Exoderil Spray (Sandoz): % 1 naftifin hidroklorür, 20 ml şişe/kutu
13. **SİKLOPİROKS OLAMİN MÜSTAHZARLARI:**
    - Nibulen Krem (Sanofi Aventis): %1 siklopiroks olamin, 20 g tüp/kutu.
    - Nibulen Solüsyon (Sanofi Aventis): %1 siklopiroks olamin, 20 ml şişe/kutu.
    - Nibulen Tırnak Cilası Seti (Sanofi Aventis): % 8 siklopiroks, 3g şişe/kutu.

27. Konu

ANTİMİKROBİK İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞMELER VE KOMBİNASYONLAR

Giriş • Antimikrobik ilaç kombinasyonlarını gerekli kılan durumlar • Antimikrobik ilaçlar arasındaki etkileşme tipleri • 1. Aditif etki ve sinerjizma • 2. Antagonizma •3. Aldırmazlık • Antimikrobik ilaçlar arasındaki etkileşmelerle ilgili genel kurallar • Postantibiyotik etki bakımından etkileşme •

Bir yandan antimikrobik ilaçların etki spektrumunun ve etkililiğinin (efikasitesinin) kısıtlı olması, öte yandan infeksiyonlu bir hasta ile karşılaşan hekimin özellikle hastane dışında hastalık etkenine klinik veya bakteriyolojik olarak tanı-koymakta güçlükle karşılaşması, tedavide antimikrobik ilaçların kombine olarak kullanılmalarını teşvik eden ana nedenleri oluşturur. Antimikrobik ilaçların iki veya daha fazlasını bir arada kullanmak suretiyle infeksiyon hastalıklarının tedavisi ülkemizde gerçekte yapılması gerekenden daha sık rastlanan bir eğilim olarak görülmektedir. Bunda, hekimin infeksiyon etkeninin saptamasına ve böylece etkene özgül tedavi yapmasına olanak veren laboratuvarların azlığının veya yokluğunun ve ayrıca, hastane polikliniklerinde sık görüldüğü üzere, hekimin kapasitesinin üstündeki sayıda hastayı muayene ve tedavi etmek zorunda kalmasının katkısı vardır. Böyle bir terapötik yaklaşım bazen öngörülen spektrum genişlemesini sağlayabilirse de bazı durumlarda kombinasyona giren ilaçların birbirinin antibakteriyel etki gücünü azaltmasından dolayı istenilmeyen sonuçlara da götürülebilir; bu nedenle infeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotik ve diğer kemoterapötikleri kombine ederken hekimin dikkatli olması ve kullanacağı ilaçlar arasında antagonizma şeklinde bir etkileşmenin de bulunabileceğini hatırda tutması gerekir. Her biri tek başına iyi ise ikisi bir arada daha iyidir şeklindeki mantık kuralına dayanan ve deneysel esası olmayan bir yaklaşım antibiyotiklerle tedavi konusunda sakıncalıdır. Hastaya uygulanan birkaç ilaç ile alınacak sonuç, bazen bunların sadece birinin kullanılması ile elde edilecek sonuç kadar iyi olmayabilir.

Öte yandan karma bakteriyel floraya bağlı infeksiyonlarda veya en etkili ilacın bile tek başına yeterli olmadığı durumlarda (Pseudomonas aeruginosa veya enterokok infeksiyonları gibi), antibakteriyel spektrumu genişleten veya sinerjistik etkileşmeyle etkililiği güçlendiren uygun antimikrobik ilaç kombinasyonlarının kullanılması bir zorunluluktur.

Antimikrobik ilaç kombinasyonlarını gerekli kılan durumlar: Yukarıda sayılan ve hekimin çalışma koşulları ile ilgili olan nedenlerden ayrı olarak infeksiyon etkeni ve hasta ile ilgili olan bazı nedenler de antibiyotiklerin kombine halde kullanılmasını gerektirebilir. Bu durumlar karşısında, aralarında antagonizma biçiminde bir etkileşme olmadığı klinik incelemelerle kesinlikle saptanmış bulunan antimikrobik ilaç kombinasyonlarının kullanılması sıklıkla yapılan rasyonel bir yaklaşımdır.

Kombine antibiyotik tedavisini **haklı gösterebilecek durumlar ve bu şekildeki tedavinin amaçları** aşağıda belirtilen yedi grupta toplanabilir: 1. Karma bakteri infeksiyonlarının tedavisi. 2. Bakterinin kemoterapötiğe karşı rezistans kazanmasını önlemek. 3. Sinerjistik etkileşme sonucu antibakteriyel etkinliği güçlendirmek ve bakteri öldürme hızını artırmak. 4. Süperinfeksiyonları önlemek. 5. İlaçları daha düşük dozda kullanarak bazen kemoterapötiklerin yan tesir insidensini azaltmak. 6. Klinik ve/veya bakteriyolojik tanı konulamamış ağır infeksiyonları tedavi etmek (immün yetmezlik sendromları bulunan hastalarda ve nötropenik hastalarda gelişen gram–negatif bakteri infeksiyonları gibi). Antimikrobik ilaç kombinasyonlarının kullanıldığı bu yedi grup klinik durum ve öngörülen amaçlar Kitabın 4. Baskısının 1. Cildinde ayrıntılı olarak açıklanmıştır (bkz. s. 794)

Antimikrobik ilaçlar arasındaki etkileşme tipleri: Antimikrobik ilaç kombinasyonunun bakteri üremesini inhibe edici (bakteriyostatik) veya bakterileri öldürücü (bakterisid) etkisinin derecesini, bunların tek başlarına gösterdikleri etkinin derecesi ile karşılaştırmak suretiyle sözkonusu ilaçlar arasındaki etkileşmenin **üç şekilde** olabildiği saptanmıştır (Şekil 27.1).

1. Aditif etki ve sinerjizma: İki antimikrobik ilacın bir arada uygulanması halinde elde edilen etki, bunların tek başına uygulanmaları halinde elde edilecek bireysel etkilerinin toplamına eşitse bu şekildeki bir etkileşme **aditif etkileşme veya sumasyon** adını alır. Eğer antimikrobik ilaç kombinasyonunun etkisi, bireysel etkilerin toplamından daha fazla ise bu şekildeki etkileşmeye **sinerjizma* veya sinerjistik etkileşme** adı verilir.

Bunun tipik örneği Klasterski ve diğ. (1972) tarafından bildirilen aşağıdaki sonuçlardır: Bu incelemede hastalık etkeni Ps.aeruginosa suşuna karşı gentamisin'in MBK'si 2 μg/ml ve karbenisilininki 100 μg/ml olarak bulunmuştur; aynı biyolojik etkinlik, bu iki ilaç kombine edildiğinde "ilkinin 0.12 μg/ml + ikincinin 3 μg/ml" konsantrasyonu ile elde edilmiştir. Sinerjistik kombinasyonların etkililiği tek başına kullanılan komponentlerinkinden yüksektir. Aditif ya da sinerjistik tipte etkileşme gösteren

* Kemoterapi'de, sinerjizma, farmakodinamide kullanıldığından (bkz. 11. Konu) farklı bir anlamda kullanılır. Buradaki sinerjizma 11. Konuda farmakodinamik etkileşmelerde belirtilen potansiyalizasyona eşdeğerdir.

antimikrobik ilaçların bir arada kullanılması yarar sağlayabilir.

2. Antagonizma: Antimikrobik ilaç kombinasyonunun etki gücü, ilaçların en güçlüsünün tek başına gösterdiği etkiden daha düşük ise kombinasyonu oluşturan bu iki ilacın **antagonizma veya antagonistik etkileşme** gösterdiği söylenir. Bu şekilde bir etkileşme gösteren iki ilacı bir arada kullanmak hasta için zararlı olur. Buna ait örnekler ve antagonistik etkileşme mekanizmaları Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde gösterilmiştir (sırasıyla s. 863–64 ve 866).

3. Aldırmazlık: Bazen güçlü bir antimikrobik ilaca daha az güçlü bir diğerinin ilavesi, birincinin antibakteriyel etki gücünde belirgin bir artma veya azalma yapmaz. Aldırmazlık diye adlandırılan bu durumda kombinasyonun antibakteriyel etkisinin derecesi komponentlerden en güçlüsünün etki gücüne aşağı yukarı eşittir. Bu şekilde bir etkileşme gösteren iki ilacm bir arada kullanılması belirli bir bakteriye karşı etki gücünde artma olmaksızın spektrumun genişlemesini sağlayabilir. Buna karşılık gereksiz yere tedavinin maliyetini artırır ve toksik reaksiyon insidensini yükseltilebilir.

Yukarıda belirtilen 3 tip etkileşme bakımından iki antimikrobik ilacın in vitro kültür ortamında incelenmesi 11. Konuda tanımlanan izobol yaklaşımı kullanılarak Şekil 11.7'deki grafiklemeye göre yapılabilir. Orada belirtilen doz fraksiyonları veya fraksiyonel dozlar yerine iki ilacın (a ve b ilaçlarının) fraksiyonel MİK değerleri (3/4 $MİK_a$+1/4$MİK_b$, 2/3 $MİK_a$+1/3 $MİK_b$, 1/2 $MİK_a$+1/2$MİK_b$, 1/4$MİK_a$+3/4 $MİK_b$ gibi) kullanılır.

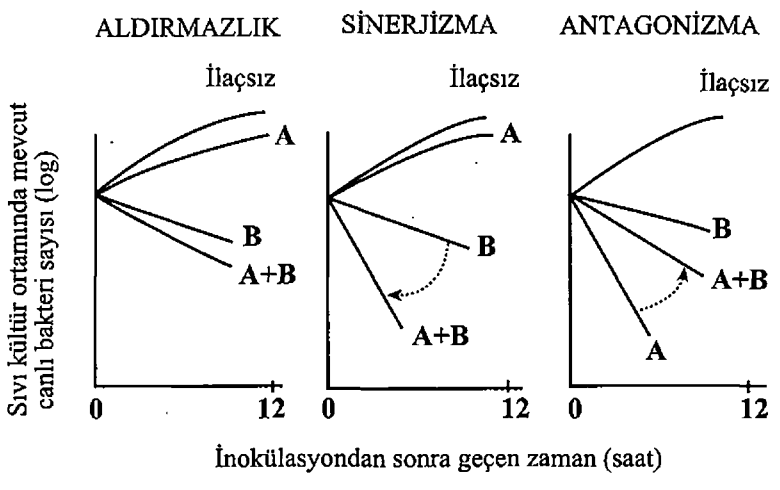
Şurası da özellikle belirtilmelidir ki kemoterapötik ilaçlar arasındaki bu **etkileşme şekilleri oldukça izafidir.** Belirli bir kombinasyonun her durumda, koşullar ne olursa olsun, sadece antagonistik ya da sadece sinerjistik etki göstermesi genellikle sözkonusu olmaz. Başlıca iki faktör yani antibiyotiklerin **ortamdaki konsantrasyonu** ve **bakteri türü (hatta suşu)** iki kemoterapötik arasındaki etkileşmeyi önemli derecede etkiler. Antagonizma, ilaçlar ortamda zayıf bir antibakteriyel etki oluşturmaya yetecek kadar düşük konsantrasyonda oldukları zaman en belirgin derecededir. Kombinasyonu oluşturan ilaçların konsantrasyonu artırıldığı takdirde antagonizma zayıflayabilir veya kaybolabilir. Klinikte infeksiyon hastalarının tedavisinde, antimikrobik ilaçlar yüksek dozda kullanıldıklarında, antagonist olan bir kombinasyon aldırmaz hale getirilebilir; fakat böyle bir işlem ile bu kombinasyonu belirgin bir sinerjistik etki gösterecek duruma getirmek genellikle mümkün olmaz.

Antimikrobik ilaç kombinasyonlarının bazı bakteri türlerine karşı sinerjistik etki gösterdikleri halde, diğer bazılarına karşı antagonistik etki gösterdikleri in vitro olarak kanıtlanmıştır.

Kemoterapötikler arasındaki etkileşme olaylarının diğer bir önemli özelliği **in vitro** ve **in vivo olarak saptanan etkileşme** tiplerinin bazen birbirine uymamasıdır. Bu uyumsuzluğun çeşitli nedenleri vardır. En basitinden, in vitro sinerjizma oluşturan konsantrasyonları, in vivo olarak vücutta oluşturmak mümkün olamayabilir. İn vitro üreme ortamı ile in vivo üreme ortamının kimyasal ve besleyici özelliklerindeki farklar da bu bakımdan etkili olabilir. Nitekim penisilin ve streptomisin kombinasyonu, tamponlanmış su içine ekilen Streptococcus fecalis suşu üzerinde aldırmaz tipte bir etkileşme gösterdiği halde, etsuyuna ekilen aynı suş üzerinde sinerjistik tipte bir etkileşme göstermektedir. Gelişme ve üreme ile ilgili olanaklar bakımından su ile et suyu arasındakine benzer bir fark, doğaldır ki in vitro üreme ortamları ile in vivo vücut sıvıları arasında da bulunabilir.

Antimikrobik ilaçlar arasındaki etkileşmelerle ilgili genel kurallar: Antimikrobik ilaçlar arasındaki etkileşmelerin yukarıda belirtildiği gibi oldukça izafi olmalarına ve çeşitli faktörler tarafından geniş ölçüde değiştirilmelerine karşın özellikle in vitro elde edilen deneysel sonuçları genel kurallar haline sokabilmek mümkün olmuştur. Bu kurallara ve örneklerine Kitabın 3. Baskısının 1. Cildinde değinilmiştir. (bk. s. 746–749)

Klinikte sinerjistik veya aditif etkileşme gösteren kombinasyonlar: Çeşitli antimikrobik ilaçlara ait bölümlerde bunların kombinasyonuna ve kombinasyonların kullanılma yerlerine ait örnekler verilmiştir. Ayrıca açıklamalı örnekler ve sinerjistik etkileşmelerin mekanizmaları Ki-



Şekil 27.1. Antimikrobik A ve B ilaçları arasındaki etkileşme şekilleri. Solda **aldırmazlık**, ortada **sinerjizma** (potansiyalizasyon) ve sağda **antagonizma** şeklindeki etkileşme örnekleri görülmektedir.

tabın 7. Baskı 1. Cildinde belirtilmiştir (bkz. sırasıyla s. 857–863. ve 864–866).

Orada yazılı olmayan antitüberküloz ilaçlar arasmdaki sinerjistik etkileşmelere bu Kitapta 28. Konu'da, antimalaryal ilaçlar arasındakilere 31. Konuda ve HİV infeksiyonu tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçlar arasmdaki sinerjistik etkileşmelere 34. Konuda değinilmiştir. Tüberküloz ve AİDS, antimikrobik ilaçların kombine şekilde görece en yoğun şekilde kullanıldığı infeksiyonlardır.

Bazı **kombinasyonlar,** komponentlerini sabit doz oranınında, aynı farmasötik şekil (tablet, kapsül, süspansiyon ve benzerleri) içine koymak suretiyle tek bir müstahzar halinde hazırlanmışlardır. Bu tür kombinasyonlar **"ko" öneki** ile başlayan, jenerik adlarla adlandırılırlar; eğer aynı kombinasyonun farklı doz oranlı birden fazla tipi varsa bu oranlar da adın yanında gösterilir. **Sabit doz oranlı** sık kullanılan ikili kombinasyonların, komponentleri ve doz oranları aşağıda gösterilmiştir.

Adı	Komponentler (miktar oranları)
Ampisilin +sulbaktam kombinasyonu	Bak. 17. Konu
Fansidar®	Primetamin/sulfadoksin 25 mg: 500 mg
Ko–trimoksazol	Suftametoksazol/trimetoprim 400 mg: 80 mg
Ko–amoksiklav	Amoksisilin + klavulanik asid 500 mg:125 mg veya 250 mg: 125 mg ya da 125 mg:31 mg (hepsi de tablet) ve 250 mg: 62 mg (süspansiyon)
Ko-fluampisil	Flukloksasilin/ampisilin 250 mg: 250 mg
Malarone®	Proguanil/atovakuon 100 mg: 250 mg
Sulperazon®	Sefoperazon/sulbaktam 1 g: 1 g
Tazosin®	Piperasilin/tazobaktam 2 g: 250 mg
Tienam®	İmipenem / silastatin 1 g: 1 g ya da 500 mg: 500 mg
AİDS'te kullanılanlar:	
Atripla	Tenofovir disoproksil / emtrisitabin / efavirenz 245 mg: 200 mg: 600 mg
Combivir	Zidovudin / lamivudin 300 mg: 150 mg
Kaletra	Lopinavir / ritonavir 100 mg; 25 mg / 200 mg: 50 mg / 400 mg: 100 mg
Kivexa	Abakavir / lamivudin 600 mg: 300 mg
Trizivir	Abakavir / lamivudin/zidovudin 300 mg: 150 mg: 300 mg
Truvada	Tenofovir disoproksil/emtrisitabin 245 mg: 200 mg

Postantibiyotik etki bakımından etkileşme: Postantibiyotik etki (PAE)'ye 17. konuda değinilmiştir. Bir antimikrobik ilaç, diğerinin PAE'sini artırabilir, azaltabilir veya ona dokunmayabilir. Bu etki yönünden sinerjizmanın örnekleri, entorokoklar üzerinde aminoglikozidlerle diğer antibiyotikler arasında gösterilmiştir. Şöyle ki bir incelemede adıgeçen bakteri üzerinde amikasin'in PAE'si sıfıra yakın olduğu halde bu ilaçla kombine edilen piperasilin'in PAE'si 0.5 – 1.6 saatten 5.5 saate çıkmıştır. Amikasin ile seftazidim veya seftriakson arasında ve streptomisin ile ampisilin veya vankomisin ya da imipenem arasında da benzer şekilde sinerjistik etkileşme olduğu bulunmuştur. Buna karşılık siprofloksasin ve streptomisin arasında antagonistik etkileşme bulunmuştur.

28. Konu
TÜBERKÜLOZ VE DİĞER MİKOBAKTERİ İNFEKSİYONLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR

Tüberküloz ve tedavisinin genel özellikleri • Mikobakterinin metabolizma ve büyüme hızı ile yerine göre ilaç etkinliğinin değişmesi • Antitüberküloz İlaçlar • İzoniazid • Etki mekanizması • Antibakteriyel spektrumu ve rezistans oluşumu • Farmakokinetiği • Kullanılışı • Yan tesirleri • Rifampisin (Rifampin) • Etkileşme • Etambutol • Streptomisin • Pirazinamid • Morfazinamid • Para-aminosalisilik Asid • Diğer Antimikobakteriyel İlaçlar. Etionamid, tiasetazon, sikloserin, viomisin ve kapreomisin • Rifabutin • Antitüberküloz İlaçların Kullanılışı İle İlgili Esaslar •

Tüberküloz ve tedavisinin genel özellikleri

Tüberküloz, esas itibariyle inhalasyon yoluyla vücuda giren Mycobacterium tuberculosis ve seyrek olarak diğer mikobakterilere bağlı ve genellikle akciğerleri tutan bir infeksiyondur. Klinik olguların %80-90'u akciğer tüberkülozudur; diğer yerlerdeki tutulumların büyük bir kısmı akciğer tüberkülozuna ikincildir. Tüberküloz basilinin akciğerleri tutabilmesi için çevredeki aktif tüberkülozlu olguların öksürme ve aksırma sonucu havaya saçtıkları, havada asılı aerosol taneciği büyüklüğündeki çok ufak balgam taneciklerinin alveol boşluğuna ulaşması gerekir. Bulaştırma potansiyeli en yüksek olan hastalar direkt balgam yayması, "aside-rezistan bakteri (ARB) pozitif" olanlardır. Tedaviye başladıktan 2-3 hafta sonra bulaştırıcılık genellikle ortadan kalkar.

Türkiyede 1980-82 yıllarını kapsayan verilere göre nüfusun %25'i tüberkuloz basili ile infektedir. 20. yüzyıl başında ülkemizde ciddi bir epidemi yaşanmıştır ve tüberkülozdan ölümler bütün ölüm nedenleri arasında birinci sıraya çıkmıştır. Sağlık Bakanlığının yoğun bir verem savaş kampanyası başlattığı 1940'ların ortasında tuberkülozdan ölüm yüzbinde 262 olarak (1945) kestirilmiştir. Beş yıl sonraki oran yüzbinde 204'e inmiştir. 1960-1975 yılları arasında insidens patlama göstermiş ve yaklaşık yüzbinde 180'e ulaşmıştır, daha sonra yüzbinde 60'ın altında oldukça stabil bir seyir göstermiştir.

Hastalık gelişmiş olanların insidensi 2000 yılında verem, verem savaş dispanserlerine kayıtlı hastalar bazında yüzbinde 27'dir. Yeni tanı konan hasta sayısı yıllık 18 bin dolayındadır. Diğer tedavi kuruluşlarına kayıtlı olan hastalar bu sayıya dahil olmadığı için gerçek insidens daha yüksektir. (Verem Savaş Daire Başkanlığı, 2003). Dünyadaki insidens 1998 yılı itibariyle yüzbinde 144'tür.

Hastalık etkeni olan mikobakteriler akciğerlerde veya onun dışındaki odaklarda hücre içinde uzun süre, latent olarak yerleşir ve konağın immün savunma sistemi ile bakteri arasındaki dengenin durumuna göre infeksiyon başlangıçta **primer infeksiyon** şeklinde sessiz kalabilir ve daha sonra herhangi bir zamanda reaktivasyon gösterebilir. Ancak mikobakterilerle infekte olmuş kimselerin çoğu, patojenik etkene karşı etkin bir immünite geliştirirler ve bundan dolayı reaktivasyon olamaz ve hastalığın klinik şekilleri ortaya çıkmaz. Farelerde bazı bireylerin tüberküloz basiline karşı doğuştan direnç göstermesinde tek, dominant ve otozomal bir gen olan Bcg geninin rol oynadığı, bu genin olgun doku makrofajlarında ekspresyona uğradığı ve gendeki herediter bir defektin tüberkülozun reaktivasyonuna karşı direncin doğuştan zayıf kalmasına neden olduğu saptanmıştır. Fare Bcg geninin homoloğu olan genin insanda da olduğuna inanılmaktadır.

Mycobacterium tuberculosis yavaş çoğalan veya duruma göre uzun süre çoğalmaksızın canlı (dormant) kalabilen, hücre içinde yerleşme eğilimi gösteren ve tedavi sorunu yaratan bir bakteridir. Yaptığı infeksiyon genellikle kronik bir hastalık olduğundan **tüberküloz tedavisi uzun sürer.** Öyle ki duyarlı M. tuberculosis suşlarının yaptığı hastalığa karşı sık kullanılan izoniazid + rifampisin kombinasyonu ile yapılan tedavinin optimal süresi 9 aydır; 6 aylık tedavi programları ile de iyi sonuç alınabilir.

Tedavinin uzun sürmesi, **aşağıdaki sorunlara ve durumlara** neden olur: (i) İlaçlar düzenli, yeterli dozda ve yeterli bir süre kesintisiz kullanılmalıdır. (ii) Uzun sürede hastalık etkeninde rezistans oluşması olasılığı artar, bu da **tedavi başarısızlığı**na yol açar; ayrıca, tedavide kullanılmakta olan tüberküloz ilaçlarına karşı değişik oranlarda halen rezistans gelişmiştir. Örneğin Türkiye'de izoniazide rezistan suş oranı yüksektir. Bu nedenle tüberküloz tedavisi için tek ilaç değil, **ikili**, gerekirse **üçlü** ve hatta **dörtlü kombinasyonların kullanılması** esastır. Başlangıçta mikobakteri sayısı en yüksek olduğu için rezistan mutant ortaya çıkma olasılığı en yüksek düzeydedir ve tedavinin başlangıç döneminde genellikle dörtlü kombinasyon kullanılır. (iii) Uzun süreli tedavi **uyunç sorunu** da yaratır. Bu nedenle hastanın periyodik olarak **yakından izlenmesi** gerekir ve tedavi rejimlerinden bazıları **gözetimli rejimler**dir. (iv) Tüberküloz ilaçlarının akut toksisitesi yanında **kronik toksisitesi** de önem kazanır. (v) Uzun süreli tedavide ilacın injeksiyon şeklinde kullanılan bir ilaç olması önemli bir sakıncadır; bu nedenle tüberküloz ilaçlarının çoğu **oral uygulanan ilaçlar**dır.

Tüberküloz mikobakterisine rezistans: Her mikobakteri kolonisinde az da olsa belirli bir ilaca rezistan hücreler bulunur. Ancak rezistan mikobakterilere bağlı tüberküloz salgını oldukça seyrek görülür. Daha önce antitüberküloz ilaç almamış hastadaki tüberküloz mikobakterilerinin ilaca karşı gösterdiği rezistansa **primer rezistans** denilir. Primer rezistans insidensi çeşitli ülkelerde ve belirli bir

ülkede çeşitli bölgelerde ve etnik gruplarda farklılık gösterir. Eğer ilaca rezistans gösteren bir yeni olguda, daha önce tüberküloz ilacı kullanıp kullanılmadığı kesin olarak bilinmiyorsa, primer ilaç rezistansı deyimi yerine **başlangıç (inisyel) ilaç rezistansı deyimi** kullanılır. Bu tür olguların bir kısmında gerçekte, primer rezistans söz konusu olabilir. Mikobakterilerin en az primer rezistans gösterdiği ilaçlar **etambutol** ve **rifampisin**'dir. Tedavi sırasında bakterilerde **ikincil** (kazanılmış) **olarak** da rezistans gelişir. İzoniazid, en az ikincil rezistans gelişen antitüberküloz ilaçtır. Onun için, profilaksi yapılması gibi durumlarda tek başına kullanılabilir. Streptomisin ise bakteride en çabuk ikincil rezistans gelişen antitüberküloz ilaçtır.

Bazı mikobakteri suşlarında birden fazla antitüberküloz ilaca rezistans gelişmiştir; bu duruma çok-ilaca rezistans veya başka bir deyişle **çoklu (mültipl)-rezistans** denilir. Dünya Sağlık Örgütü ve Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Örgütü terminolojisinde bu deyim "izoniazid ve rifampisin'in ikisine birden ya da bunlara ilave olarak diğer bir veya birkaç antitüberküloz ilaca karşı rezistans" anlamında kullanılır. Bu tanımda hem izoniazid ve hem de rifampisine rezistansın minimum koşul olarak alınmasının nedeni bu iki ilacın tüberküloz tedavisinin temelini oluşturmasıdır. Bazı mikobakteri suşları izoniazid, rifampisin, etambutol ve streptomisin'in dördüne de rezistandır; bu durum multipl ilaç rezistansının seyrek görülen bir şeklidir. 1994 ve 1997 yılları arasında 35 ülkede DSÖ önderliğinde yapılan bir "tüberkülozda ilaç rezistansı sürveyi"inde çok -ilaca rezistan M. tuberculosis prevalansının ortanca (medyan) değeri %13 (aralık 0 ile %54.4) bulunmuştur. Önemli sağlık sorunu yaratan bu durumun önüne geçilmesi için direkt gözetim altında kısa süreli tedaviye (DOTS'a) önem verilmektedir. Bu yaklaşımın esasları ileride açıklanmıştır.

Mikobakterinin metabolizma ve büyüme hızı ile infeksiyonun yerine göre ilaç etkinliğinin değişmesi: Antitüberküloz ilaçların tüberkülisid veya tüberkülostatik etkinliği bu üç faktöre göre değişkenlik gösterir. **Kaviter lezyonlarda** oksijen tansiyonu diğer tür tübeküloz lezyonlarındakinden daha yüksektir, ortam nötral veya hafif kalevidir. Bu tür lezyonlarda mikobakterinin çoğalması hızlıdır; bunlar üzerinde streptomisin diğer ilaçlardan daha güçlü etki yapar. İzoniazid ve rifampisin ona yakın derecede etkinlik gösterir. **Kapalı kazeöz lezyonlarda** ise oksijen tansiyonu düşük ve ortam nötraldır; bu yerlerde bakteri üremesi yavaş veya zaman zaman (intermitent) olur ve bunlar üzerinde rifampisin, izoniazid ve pirazinamid etkilidir; fakat streptomisin ve etambutol etkisizdir. **Makrofaj hücrelerin içindeki** asid ortamda yavaş olarak üreyen veya **dormant** (üremesi durmuş, fakat canlı) durumdaki mikobakteriler üzerinde en etkili ilaç pirazinamiddir; izoniazid ve rifampin etkili, fakat streptomisin etkisizdir. Etambutolun etkisi düşüktür.

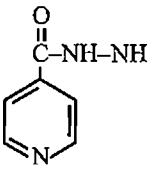
Antitüberküloz ilaçlar: Antitüberküloz ilaçlar: (i) en fazla tercih edilen **birinci sıra ilaçlar** ve (ii) ikinci sıra ilaçlar diye iki gruba ayrılırlar. İkinci sıra ilaçlar, birinci sıra ilaç kombinasyonlarına bakteride rezistans gelişmesi durumunda veya HIV infeksiyonu olanlarda ya da AIDS'li hastalarda ya da kanserlilerde ve kanser ilacı, kortikosteroid ve diğer immünosüpresif ilaçlarla tedavi altındakilerde olduğu gibi hastada immün yetmezlik bulunması veya seyrek görülen, hastanın birinci sıra ilaca dayanıksızlık göstermesi gibi durumlarda kullanılan ve genellikle daha az etkili olan ilaçlardır. Birinci grupta bulunanlar; başta **izoniazid** olmak üzere, **rifampisin, etambutol, streptomisin** ve **pirazinamid** (ve onun türevi **morfazinamid**)'dir. İkinci sınıfta protionamid, para-aminosalisilik asid, sikloserin, fluorokinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin) ve streptomisin-dışı aminoglikozidler olan viomisin, kapreomisin ve amikasin bulunur. Aminoglikozidler dışında, hepsi ağız yolundan kullanılırlar. Birinci sıra ilaçların etambutol dışında hepsi bakterisid (tüberkülisid)'dir.

Son 20 yılda AIDS olgularının artması ve bu hastalığın ileri döneminde olguların yaklaşık 1/3'ünde **M. avium kompleksi (MAC) bakterilere** bağlı dissemine atipik tüberküloz infeksiyonu gelişmesi yukarıdaki sınıflandırmaya **MAC türü mikobakterilere karşı kullanılan ilaçlar** sınıfının eklenmesini gerektirmiştir. Bu tür infeksiyon AIDS'li hastalar dışında seyrek görülür. MAC mikobakterileri yukarıda belirtilen birinci sınıftaki ilaçlara ve ikinci sınıftakilerin çoğuna rezistandırlar. **Bu üçüncü sınıfta bulunan ilaçlar** rifabutin (aynı zamanda, rifampisine rezistan M. tuberculosis'e bağlı akciğer tüberkülozunda da kullanılır), makrolid antibiyotikler olan klaritromisin ve azitromisindir (bkz. 19. Konu).

İzoniazid

İzonikotinik asidin hidrazididir. Tüberkülostatik etkinliği olan nikotinamid ve tiosemikarbazonları, kimyasal olarak kombine etmek için yapılan araştırmalar sonunda 1950'lerde bulunmuştur. Klinik dozlarla oluşan konsantrasyonlarda dormant mikobakteri üzerinde bakteriyostatik, hızlı çoğalanlar üzerinde ise **bakterisid (tüberkülisid)** etki yapar. Bu özelliği, ayrıca, makrofajlar ve kazeöz lezyonlar içine girebilmesi, iyi absorbe edilmesi, kolay alınması, hastaların iyi dayanç göstermesi ve ucuz olması bu ilacı en önemli antitüberküloz ilaç yapar.

Minimum tüberkülostatik konsantrasyonu 0.015 – 025 µg/ml'dir. Bu duruma göre streptomisine oranla çok daha düşük konstantrasyonda Mycobacterium tuberculosis'i etkileyebilmektedir. İzoniazid, mikobakterilerde ileri derecede morfolojik değişiklikler meydana getirir. Bakterinin aside dayanıklı olma özelliği kaybolur. Ziehl boyası ile boyanma özellikleri değişir. On gün süre ile kültür ortamında izoniazid ile temasta kalan bakterilerde, immünojenik (kobayı tüberkülin'e karşı alerjik kılma özelliği) ortadan kal-



İzoniazid

kar. Deneysel tüberküloz tedavisi ile elde edilen sonuçlara göre izoniazid halen mevcut antitüberküloz ilaçların en güçlüsüdür. Bazı deneylerde kitlesine göre streptomisinden 80 kez daha güçlü bulunmuştur. Kaviter lezyonlar içinde ekstraselüler olarak bulunan ve hızlı çoğalan mikobakteriler üzerinde özellikle etkilidir. Ayrıca hücreler içine kolayca girebildiğinden makrofajlar içindeki mikobakteriler üzerinde kültür ortamındakiler kadar etkilidir.

Etki mekanizması: Etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Bir görüşe göre bakteri içine giren izoniazid orada bir **peroksidaz'ın** etkisi altında **hidrazin ve izonikotinik aside** dönüşür. Sonuncu madde bakteride nikotinik asidin antimetaboliti olarak etki yapar ve bir koenzim A türünün sentezini bozar. Sonuçta hücrede hidrojen peroksid yıkımı yapılamaz ve fazla miktarda biriken bu madde letal etki yapar. İzoniazid'e doğal rezistan M. tuberculosis suşlarında peroksidaz enzimi bulunmamaktadır. Etki mekanizması ile ilgili diğer bir bulgu, M. tuberculosis kültürlerine izoniazid uygulandığında mikobakterilerin nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) içeriğinin düşmesi ve işaretli öncül (prekürsör) biyokimyasal metabolitlerin mikolik asid yapısına katılmasının azalmasıdır. Bunun nedeni mikolik asid sentezinin önemli bir enzimi olan **C–24 asid delta–5 desatüraz** enziminin ve onunla ilişkili yağ asidi sentaz II enziminin izoniazid tarafından inhibisyonudur. Mikolik asid, hücre duvarındaki lipidlerin önemli bir öğesidir ve mikobakteriler dışındaki bakterilerde bulunmaz. Bu son nokta izoniazid ve mikolik asid sentezini bozan diğer bazı antitüberküloz ilaçların mikobakterilere özgül bakterisid etkisini açıklar. Onun sentezinin bozulmasının, hücre duvarının lipid içeriğini azalttığı gösterilmiştir ve bu durumun hücrenin yaşamı ile bağdaşmadığı sanılmaktadır.

Antibakteriyel spektrumu ve rezistans oluşumu: İzoniazid, Mycobacterium tuberculosis'ten başka bakteriler üzerinde antibakteriyel etki yapmaz. Bu bakımdan **çok dar spektrumlu** bir ilaçtır. Gerek in vitro ortamda ve gerekse in vivo koşullar altında mikobakterilerde izoniazid'e karşı **rezistans** gelişir. Bunun hızı streptomisine karşı olduğundan çok daha düşüktür. Bu nedenle tek başına profilaksi için kullanılması, yararı dikkate alındığında sakıncalı sayılmaz. Bazı hastalarda in vitro duyarlık testleri basilin izoniazide rezistan olduğunu gösterdiği halde tedavide başarılı sonuç alınabilir. Rezistan bakteri hücresine **izoniazid alımı (uptake'i) azalır** veya kaybolur. Rezistansın, izoniazidin antimikobakteriyel etki mekanizması için kritik bir hücre duvarı öğesi olan **mikolik asid** biyosentezini kontrol eden gendeki mutasyonla ilişkili olduğu da bulunmuştur. Rezistans oluşumu nedeniyle izoniazid, tedavi için tek başına verilmez; rifampisin ve /veya etambutol ile ve bazen de ilave olarak pirazinamid veya streptomisin ya da diğer bir ilaç ile birlikte kullanılır.

Farmakokinetiği: İzoniazid mide–barsak kanalından çabuk ve tama yakın absorbe edilir; biyoyararlanımı yaklaşık % 90'dır. Biyolojik membranları kolayca geçen bir maddedir. 1—2 saat için plazmadaki maksimum konsantrasyon düzeyine erişir; 6 saat içinde konsantrasyon % 50'ye veya daha aşağıya düşer. Bütün vücut sıvılarına ve hücrelerine dağılır. Plazmada ancak % 10 oranında proteine bağlanır. Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu plazmadakine aşağı yukarı eşittir. Kazeöz materyel içine de nüfuz eder. Ciltte bir miktar depolanır. Emziren adınlarda süt içinde itrah edilir ve bebeğe geçer.

Karaciğerde N–asetillenmek ve kısmen de izonikotinik aside dönüşmek suretiyle metabolize edilir; asetil metaboliti inaktif, diğeri ise aktiftir. İzoniazidin hepatik metabolizmasının lineer-olmayan kinetik (doygunluk) göstermesi nedeniyle karaciğer fonksiyonları bozuk olanlarda belirli bir dozdan sonra, plazma düzeyi daha hızlı bir şekilde yükselme gösterir ve daha uzun devam eder. Asetillenme en önemli biyotransformasyon mekanizmasını oluşturur. Asetilizoniazid böbreklerden izoniazid'e göre daha hızlı itrah edilir. Bu nedenle ilacın itrah hızı asetilasyon hızı ile orantılıdır. Asetilizoniazid'in antibakteriyel etki gücü yüz kere daha düşüktür. Bazı kimselerde genetik polimorfizm nedeniyle karaciğerde N–asetiltransferaz 2 (NAT–2) enzimi normal kimselere göre daha az miktarda oluşur; böyleleri izoniazid'i yavaş inaktive ederler **(yavaş asetilleyiciler).** Bunlarda izoniazid'in inaktivasyon hızı, normal (hızlı asetilleyici) kimselere göre ortalama 5–6 kez daha yavaştır. **Eliminasyon yarılanma ömrü** hızlı asetilleyicilerde ortalama 1.1 saat, yavaş asetilleyicilerde ise 3.0 saat bulunmuştur. Yavaş asetilleyicilerde mutad dozda izoniazid ile tedavi yapılırsa ilaç vücutta birikir; nörit bunlarda daha fazla oranda oluşur. Bu kimseler sulfonamidleri, sulfonları, prokainamidi ve hidralazini de yavaş asetillerler. Hızlı asetilleme, otozomal dominant bir karakterdir. Yavaş asetilleyiciler, resesif alel için homozigotturlar. Yavaş asetilleyicilerin oranı bazı ülkelerde oldukça yüksektir. Türkiye'de yaklaşık % 60, Amerikalılarda % 45–65, Avrupalılarda % 60, Finlilerde %64'tür; Eskimolarda ve Japonlarda ve diğer doğu Asya ırklarında ise %10 dolayındadır.

İsoniazid karaciğerde birçok P450 sitokrom oksidaz enzimini (CYP1A2, CYP2C9 ve CYP3A4) inhibe eder; bunlarla yıkılan ilaçların plazma düzeyini artırabilir.

Kullanılışı: Mutad dozu erişkinlerde **ağızdan günde 300 mg'dır.** ve genellikle bir kezde verilir. Hipereksitasyon belirtileri ortaya çıkıyorsa, günlük doz iki veya üç doza bölünerek verilebilir. **Çocuklarda** hepatotoksik etki potansiyeli düşük olduğundan günlük tek doz 10 – 20 mg/kg'a çıkarılabilir (500 mg'ı geçmemek üzere). **Tüberküloz menenjitte** günlük erişkin dozu, hastanın durumunda belirgin bir düzelme olana kadar 600 mg düzeyinde tutulur. İzoniazid, haftada iki veya üç kez ilaç vermek suretiyle yapılan **intermitent tedavi rejimlerinde** her seferinde 15 mg /kg dozunda (maksimum 900 mg) tek doz halinde verilebilir.

Yan tesirleri: En sık görülen yan tesirleri ciltte döküntü (% 2), ateş (% 1.2) ve sarılık (% 0.6)'tır. Daha seyrek görülen önemli bir yan tesir türü **periferik ve santral sinir sistemi ile ilgili** olanlardır. **Periferik nöritler** bu tür yan

tesirlerin en sık görülenleridir; yavaş asetilleyicilerde daha sık görülür. Bunun oluşmasında, ilacın sinirde apotriptofanaz enzimine karşı piridoksal fosfat ile yarışmaya girmesinin katkısı vardır. İzoniazid, vücutta **piridoksin ütilizasyonunu** azaltır ve idrarla itrahını artırır. Belirtilen yan tesirler piridoksin yetersizliğinde görülenlere benzemektedirler. Bunları önlemek için izoniazid ile tedavi sırasında **günde ağızdan 10–20 mg piridoksin** verilmesi tavsiye edilir. Optik nörit ve atrofi yaptığı bildirilmiştir. Santral sinir sistemi üzerine olan toksik etki sonucu **konvülsiyonlar** meydana gelebilir. Kaslarda çekilmeler, parestezi ve başağrısı olabilir. Öfori, bellek bozukluğu, uykusuzluk, kendini kontrol edememe gibi **psişik bozukluklar** yaptığı bildirilmiştir.

Görece sık görülen diğer bir ciddi yan tesir türü, hepatotoksik etkisine bağlı karaciğer bozukluğudur **(izoniazid hepatiti)**. Bozukluk, sıklıkla tedavinin ilk 4 – 8 haftası içinde ortaya çıkar. Klinik, biyokimyasal ve histopatolojik yönlerden viral hepatit'e çok benzer, Viral hepatitte olduğu şekilde sarılıktan önce genellikle kırıklık anoreksi, bulantı ve bazen kusma gibi prodromal belirtiler ortaya çıkar. Serum transaminazlarının (aminotransferazlarının) (AST ve ALT) düzeyi fazla yükselir; alkalin fosfataz düzeyindeki yükselme genellikle orta derecededir. Serum transaminaz düzeyi normalin iki katının üstüne çıkarsa veya hepatit semptomatik hale gelirse **ilaç kesilir.** İlacın kesilmesiyle hepatit belirtileri genellikle kısa zamanda düzelir.

İzoniazid'in **hepatit yapma mekanizması** belli değildir. Bazı faktörler, izoniazid'in hepatit yapma riskini artırırlar: (i) Hızlı asetilleyicilerde, olasılıkla, bilinmeyen toksik bir metabolitinin oluşma şansının artması nedeniyle hepatit insidensinin, yavaş asetilleyicilere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu metabolitin asetilhidrazin olduğu ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır. (ii) Kronik alkol kullananlarda veya rifampisin tedavisi altındaki hastalarda, mikrozomal enzim indüklenmesi nedeniyle izoniazidin hepatotoksisitesi artar. (iii) İzoniazid **yaşlılarda,** gençlere göre daha sık hepatit yapar; 35 yaşını geçmiş kimselerde profilaksi yapılmamasının ve onlarda bu amaçla izoniazid kullanılmamasının önemli bir nedeni budur. A.B.D.'de Tuberculosis Advisory Committee'nin 1974 tarihli raporuna* göre yaş ile izoniazid'e bağlı hepatit insidensi arasındaki ilişki aşağıdaki şekilde bulunmuştur.

Hastanın yası	Hepatit insidensi (%)
20>	Nadir
20—34	0.3≥
35 — 49	1.2≥
50 veya daha yukarı	2.3≥

Ancak son zamanlarda izoniazid profilaksisinin yarar/zarar oranının durumu yeniden değerlendirilmiş ve profilaksi yaş sınırının 50'ye çıkarılması önerilmiştir. (iv) Karaciğer bozukluğu da risk faktörüdür. (v) İzoniazid'in tek doz halinde verilen yüksek miktarı, karaciğerde toksisiteden sorumlu enzimi satüre eder ve bu durumda verilen dozun daha düşük orandaki bir bölümü hepatotoksik metabolite dönüşür. Bu nedenle **haftada üç kez, fakat her seferinde yüksek dozda (15 mg/kg) izoniazid** verilmesini öngören tedavi rejimleri uygulananlarda hepatit insidensi, her gün 300 mg ilaç verilmesini öngören tedavi rejimi uygulananlara göre çok daha az bulunmuştur.

İzoniazid ağız kuruluğu ve idrar retansiyonu gibi, parasempatolitik ilaçlara özgü belirtiler yapabilir. Ciltte döküntü, ateş ve sistemik lupus eritematozus gibi alerjik bozukluklar nadiren meydana gelir. Tüberküloz hastalarında tedaviye başlandıktan sonra birkaç gün içinde ateş yükselmesi, sedimantasyon hızında artma, klinik belirtilerde şiddetlenme gibi durumlar gözlenebilir; bunlar bakterilerin lizise uğramasına bağlanmaktadırlar.

Karaciğer veya böbrek bozukluğu olanlarda, yavaş asetilleyici olanlarda (bazı yan tesirlerin riski artar), epilepsililer, psikoz öyküsü olanlar ve AİDS'lilerde (periferik nörit olasılığı artar) dikkatli kullanılmalıdır.

Gebelerde teratojenik değildir. Süte, plazmadakinden daha yüksek konsantrasyonda geçer. Bu nedenle izoniazid alan emziren kadınların hem kendisine ve hem de bebeğe piridoksin verilir.

İzoniazid, **fenitoin'in** inaktivasyonunu yapan karaciğer enzimlerini inhibe ettiğinden fenitoin alanlarda bu ilacın etkisinin artmasına bağlı olarak somnolens gibi SSS depresyonu belirtilerine neden olabilir. Aynı şekilde, **karbamazepin ve etosüksimid** gibi diğer epilepsi ilaçlarının, teofilinin ve azol türevi antifungallerin metabolizmasını da inhibe eder. Monoamin oksidaz enzimini, histaminaz ve diğer diamin oksidazları da inhibe eder. Bundan dolayı, bazı peynir çeşitleri ve konserve balık gibi **tiramin ve histaminden zengin besinler,** izoniazid alan kimseler tarafından yenildiğinde başağrısı, palpitasyon, yüz ve boyunda kızarma (flushing) ve dispne meydana gelebilir.

Rifampisin

Bir rifamisin türüdür. Rifampisin (rifampin) tüberküloz tedavisinde izoniazidden sonra ikinci önemli ilaçtır. Hem hızlı çoğalan ve hem de dormant duruma geçmiş mikobakterilere etkilidir. Gerek hücre dışındaki ve gerekse hücre içindeki mikobakterilere **bakterisid etki** yapar. Tüberküloz mikobakterisinden başka **M. leprae, gram–pozitif ve gram–negatif kokuslara, koliform basillere ve klamidia grubu mikroorganizmalara** karşı da etkilidir. Farmakokinetiğine, antibakteriyel etki mekanizmasına ve tüberküloz dışındaki kullanılışına 23. Konuda değinilmiştir. Mikobakterilerin RNA polimeraz enzimini inhibe ederek onların çoğalmasını engeller ve öldürür. Ribozomlarda protein zinciri sentezinin başlamasını önler, başlamış zincirin uzamasını bozmaz. Mikobakterilerde rifampisine rezistans oluşması diğer bakterilerde olduğundan daha yavaştır; fakat gene de tüberküloz tedavisinde tek başına kul-

* Van Skoy ve Wilkowske (1983)'ten alınmıştır.

lanılmaz. Rezistans gelişmesini önlemek için izoniazid, pirazinamid etambutol ve/veya başka bir ilaçla birlikte kullanılır. İn vitro deneylerde ilacın 0.005 – 0.2 μg/ ml konsantrasyonlarında M. tuberculosis'in üremesini inhibe ettiği gösterilmiştir; buna göre in vitro etki gücü izoniazid'inkine yakındır.

Standart tüberküloz tedavisinde ağızdan günde **tek doz halinde tercihan aç karna 600 mg** dozunda verilir. İntermitent tedavide haftada 3 kez her seferinde 600-900 mg verilir. Tek doz halinde alınabilmesi, bütün tüberküloz ilaçları içinde etki gücü bakımından izoniazid'e en yakın ilaç olması, yan tesirlerinin ondan daha az olması ve diğer ilaçlara rezistan suşlara karşı etkili bulunması bu ilacın değerini artırır.

Yan tesirleri görece seyrek görülür; fakat çok çeşitlidir. **Hepatotoksik etki** potansiyeli vardır. Karaciğer hücrelerinden bilirubin itrahını azaltabilir ve bilirubinemiyi yükseltir; ayrıca bilirubin ölçüm yöntemlerini bozduğu için yanlış olarak da hiperbilirubinemi tanısına yol açabilir. Hepatoselüler zedelenme yapar ve serum transaminazlarının düzeyini yükseltir. Hepatit oluşturabilir. Rifampin ve izoniazid bir arada kullanıldıklarında hepatotoksik etkileri birbirine eklenir (aditif toksik etkileşme).

Mide–barsak kanalını tahriş etmesi nedeniyle bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı yapabilir. Kırıklık, uyuşukluk, başağrısı ve ektremitelerde ağrı ile kendini gösteren **grip–benzeri bir hastalık hali** oluşturabilir. İntermitent verilmesi durumunda bu tablo daha sık görülür. İntermiten tedavide kullanılan 900 mg'a varan günlük yüksek dozda aşağıdaki yan tesirler de oldukça sık görülür: karın ve solunumla ilgili semptomlar, şok, böbrek yetmezliği ve trombositopenik purpura. Görece pahalı bir ilaçtır. Kırmızı rengi nedeniyle vücut sıvılarını, idrar ve salgıları (salya, ter, göz yaşı ve balgam gibi) turuncu–pembe renge boyar. Bu durum ilaca başlanılmadan önce hastaya söylenilmelidir.

Anti–rifampisin antikor oluşturması nedeniyle alerjik trombositopeni ve hemoliz yapabilir. Aynı nedenle böbrek yetmezliğine yol açan alerjik böbrek bozukluklarına neden olabilir. Rifampisin lenfositlerin immün reaksiyon yeteneklerini bozar ve tedavi süresince tüberküline olan duyarlığı baskılar. İmmünolojik nitelikteki yan tesirler, rifampisinin intermitent olarak 600 mg'in üstündeki dozlarda verilmesi halinde ortaya çıkarlar.

Etkileşme: Rifampisin karaciğerde bazı mikrozomal enzimleri **güçlü ve selektif bir şekilde indükler** (CYP2C9 ve CYP3A4 gibi). Buna bağlı olarak klinik önemi bulunan **aşağıdaki etkileşmeleri** yapar: (i) CYP2C9 substratı olan, oral antikoagülan **varfarin**'in yıkımını artırır, etkinliğini azaltır. Rifampisin tedavisi sırasında varfarin dozunun yükseltilmesi gerekir. Sulfonilüre türevi oral antidiabetik ilaçların etkinliğini de azaltır. (ii) **Estrojenlerin** yıkımını artırır. Oral kontraseptiflerin etkinliğini azalttığından bu ilacı kullananlarda doz artırılmazsa rifampisin tedavisi, istenmeyen gebeliğe ve ara–kanamalarına neden olabilir. (iii) Ayrıca CYP3A4 substratı olan (bkz. 5. Konu) azol türevi antifungal ilaçların, proteaz veya nukleozid-olmayan ters transkriptaz inhibitörü ilaçların, **kinidin, digoksin, prednizolon ve diğer bazı glukokortikoid ilaçların** da yıkımını artırarak etkinliklerini azaltır.

Rifabutin: Bu ilaca ilerideki sayfalarda değinilmiştir.

Etambutol

Kimyaca, di–(1–butanol)–etilendiimin dihidroklorür'ün dekstro şeklidir. M. tuberculosis'in insan suşlarının çoğu, in vitro ortamda ilacın 1 μg/ml konsantrasyonuna duyarlıdır. **Tüberkülostatik** bir ilaçtır ve etkinliği izoniazid ve rifampine göre düşüktür; ancak kendisine karşı daha yavaş rezistans gelişmesi terapötik değerini artırır. Streptomisin veya izoniazid'e rezistans kazanmış suşlar üzerinde de etkilidir. Antitüberküloz ilaç kombinasyonuna, **rezistans gelişmesini** (özellikle izoniazide karşı) **önlemek veya geciktirmek** için katılır; daha önce kullanılan ikili veya üçlü ilaç kombinasyonlarına aynı amaçla katılan PAS'ın yerini almıştır.

Tüberkülostatik etki mekanizması kesin olarak belli değildir. Mikolik asidin sentezini bozmaz, fakat onun mikobakterinin hücre duvarının sentezi sırasında sentez yolağına transferini, bu olayla ilgili transferazları inhibe ederek bozar. Hücre içinde çinko ve bakırı şelasyon yapmak suretiyle bağlar. Bu durumun antitüberküloz ve toksik etkinliğine katkıda bulunduğu sanılmaktadır.

Mide–barsak kanalından % 70 – 80 oranında ve hızlı absorbe edilir. Vücutta pek biyotransformasyona uğramaz. Tamamiyle böbreklerden itrah suretiyle elimine edilir; itrahı oldukça çabuktur. Böbrek yetmezliği olan olan hastalarda dozunun uygun şekilde azaltılması gerekir. Plazmada proteinlere az bağlanır (% 10'den az); fakat eritrositler içine kolayca girer ve orada toplanan ilaç depo görevi yapar, kan düzeyinin uzun süre sürdürülmesini sağlar.

İzoniazid ile kombinasyonu ağır olmayan tüberküloz olgularının tedavisinde tercih edilir. **Standard 6 aylık tedavi rejimlerinde** izoniazid, rifampin ve pirazinamid ile birlikte kullanılır; etambutol bu rejimlerde ilk 2 ay ağızdan günde 15 mg/kg tek doz halinde verilir. Daha uzun tedavi rejimlerinde ilk iki ay günde 25 mg/kg, daha sonra 15 mg/kg dozunda uygulanır.

Yan tesirleri oldukça **azdır ve seyrek görülür.** En fazla görüleni, doza bağımlı olarak gelişen tek taraflı veya çift taraflı **retrobülber nörittir.** Bunun en sık görülen tipinde optik sinirin santral lifleri bozulmuştur; bu nedenle görme bulanıklaşır, görme keskinliği azalır; santral skotom olur ve ekseriye yeşili, bazen de kırmızıyı görme yeteneği kaybolur (**diskromatopsi**). Seyrek görülen ikinci tipte ise, optik sinirin periferik lifleri bozulur; bunun sonucu periferik görme alanı daralır, fakat görme keskinliği azalmaz. Hep iki tipte de gözdibi muayenesinde bir değişiklik görülmez. İkinci tip bozukluk aşırı dozda etambutol alanlarda oluşur. Görme bozukluğuna ait belirtiler genellikle tedavinin ikinci ayından sonra ortaya çıkar, ilaç kesilince düzelir. Günlük doz 25 mg/kg veya bunun altında ise optik nörit

nadir görülür. Yukarıda belirtildiği gibi günlük dozun bir kez yerine, birkaç kezde alınması insidensi yükseltir. Böbrek yetmezliği de riski artırır. Görme bozukluğu olunca ilacın kesilmesi gerekir. Bu bozukluğun ilaca bağlı olduğuna hükmedebilmek için tedaviye başlamadan önce bazal görme keskinliğinin (Snellen skalası ile) ve kırmızı ve yeşili görme durumunun saptanması gerekir. Tedavi sırasında ayda bir, göz muayenesi yapılması tavsiye edilir; bozukluk tek taraflı olabileceğinden her bir gözün ayrı ayrı muayene edilmesi gerekir. Hastaya kitap veya gazetelerdeki ufak puntolu yazıları okuması ve iki gözün keskinliği arasında fark ortaya çıktığında göz muayenesi için başvurması da tavsiye edilebilir.

Yaklaşık % 1 oranında **nöropati ve başağrısı** yaptığı bildirilmiştir. Nadir olarak, ciltte alerjik döküntüler, artralji ve hiperürisemi yapabilir. Teratojenik etkisi bulunmadığından gebelerde güvenle kullanılabilecek bir ilaçtır.

Streptomisin

Streptomisin'in genel özelliklerinden daha önce sözedilmiştir (bkz. 22. Konu). İlk çıktığı zaman tek başına ve yüksek dozda, tüberküloz tedavisi için kullanılmıştır. Kısa zamanda mikobakterilerin rezistans kazandığı ve toksik etkilerinin fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Diğer kemoterapötiklerin bulunmasından sonra onlarla kombine edilerek daha ufak dozda ve daha uzun aralarla kullanılmaya başlanılmış, böylece rezistans gelişmesi ve toksik etkiler minimum dereceye indirilmiştir. Günümüzde diğer ilaçlara rezistan tüberkülozda kombinasyona katılarak kullanılır.

Streptomisin'in bakteri ve makrofajlar içine girme yeteneği düşüktür. Ayrıca, makrofajlara giren kısmı sitoplazmada değil, asidik lizozomlarda konsantre olur. Klinikte kullanılan dozlarda, streptomisin'in etkisi esas itibariyle **bakteriyostatiktir**. Böylece streptomisinle tedavi **baskı altında tutucu (süpresif) bir tedavidir** yani vücuttaki odaklarda yerleşmiş bakteri ilaç ortamda bulunduğu sürece baskı altında kalır, çoğalamaz; fakat bakterilerin tamamiyle yokedilmesi (eradikasyon) mümkün olmaz. Bunun için vücudun doğal savunma mekanizmalarının yardımı gereklidir. Streptomisin kaviteler içine (fakat kazeöz lezyonlara değil) iyi nüfuz eder. Dissemine tüberküloz veya tüberkülöz menenjit gibi ciddi tüberküloz şekillerinde tercih edilir.

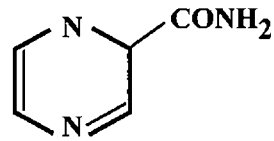
Tüberküloz tedavisinde streptomisin ile birlikte diğer antitüberküloz ilaçların kullanılması, bakteride streptomisine rezistans oluşmasını tamamiyle engellemez, sadece geciktirir. Kombine tedavi çok uzun sürdüğü takdirde, bakterilerin streptomisin'e, bazen de, beraber kullanılan ilaçlara karşı duyarlığı ortadan kalkabilir.

Tüberküloz tedavisinde streptomisin'in her gün günde i.m.injeksiyonla 15 mg / kg (veya 1 g) dozunda 2 – 3 ay süre ile verilmesi, bundan sonra haftada 2 – 3 kez günde 1 g dozu ile tedaviye devam edilmesi tavsiye edilir. Günlük doz iki kez 0.5 g şeklinde de verilebilir. Pediatrik dozu günde 20 – 40 mg / kg (maksimum 2 g) dır; iki kezde verilir.

Streptomisin gibi bir aminoglikozid olan **amikasin** de tüberküloz tedavisinde onun yerine kullanılabilir. Streptomisin ve amikasinin **yan tesirlerine** 22. Konuda değinilmiştir.

Pirazinamid

Nikotinamid'in analoğudur. İzoniazid derecesinde olmasa bile oldukça güçlü **tüberkülisid** etkisi vardır. Bu etkisini hem çoğalma halindeki ve hem de dormant duruma geçmiş mikobakteriler üzerinde gösterir. Monositler ve makrofajlar içindeki yavaş çoğalan mikobakteriler üzerinde en etkili tüberkülisiddir. Kazeöz lezyonlardaki mikobakterilere rifampisin kadar, fakat izoniazidden daha fazla etkilidir. İlginç olarak in vitro ortamda etkinliği fazla değildir. Makrofajlar içinde pirazinamid biriktiren fagozomların asid ortamı, etkinliğini artırır. Tüberkülisid etkisinin mekanizması kesin olarak belli değildir; hücre duvarındaki lipidlerin önemli bir öğesi olan mikolik asidin sentezinde rol oynayan yağ asidi sentaz I enzimini inhibe ederek etki yaptığı sanılmaktadır. Yakın zamana kadar tüberküloz tedavisinde ikinci sıra ilaç olarak kabul edilirdi. Günümüzde tedavi programlarında birinci sıra ilaç şeklinde izoniazid ve rifampine ilave olarak kullanılmaktadır. Bu üçlü kombinasyonla akciğer tüberkülozunun 6 ayda tedavisi mümkün olabilmektedir.



Pirazinamid

Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Vücutta tüm dokulara ve vücut sıvılarına **kolayca dağılır.** Tüberkülöz menenjit olgularında BOS'taki konsantrasyonu serumdakine yaklaşık olarak eşittir. Esas olarak **böbreklerden itrah edilmek suretiyle** elimine edilir. Kısmen, hidroliz edilerek metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 10 – 16 saattir.

İzoniazid + rifampin ve diğer ilaçlar içeren kombinasyonların uygulandığı kısa süreli (6 ay gibi) tedavi programlarında, pirazinamid kombinasyona dahil değilse, tedavinin bitimini izleyen aylarda nüks oranı, pirazinamidli kombinasyon uygulananlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak kombinasyonun tüberküloz lezyonlarını "sterilize" edebilmesinde ve nüksü azaltmasında pirazinamidin önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Öte yandan pirazinamidin, hepatotoksik etki potansiyelinin olması ve hiperürisemi yapması gibi sakıncaları vardır.

Pirazinamid, tüberkülöz menenjit ve diğer ilaçlara yanıt vermeyen akciğer tüberkülozu olgularının tedavisinde antitüberküloz ilaç kombinasyonunun tüberkülisid etkinliğini artırmak amacıyla kombinasyona ilave edilir. Bu durumda ağız yolundan her gün verilir. Altı aylık tedavi rejimlerinde izoniazid, rifampin ve etambutole ilave olarak ilk iki ay ve her gün verilerek kullanılır. Günlük dozu 50

kg'ın altında olanlarda 1.5 g, 50 kg üstünde olanlarda 2 g'dır; 3 veya 4'e bölünerek verilir. Çocuk dozu günde 35 mg/kg'dır.

Daha uzun süre pirazinamid verilmesini öngören tedavi programlarında **hepatotoksik etkisine** bağlı yan tesir insidensinin % 15'e kadar çıkabildiği bildirilmiştir. Haftada üç kez izoniazid ve rifampin ile birlikte uygulanmasını öngören daha yeni programlara göre tedavi edilenlerde hepatotoksisite insidensi % 1–5 olarak bulunmuştur. Böbreklerde ürik asidin tübüler salgılanmasını engelleyerek **hiperürisemi** yapar ve bazen gut hastalığının klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca bulantı, kusma, artralji ve ateş gibi yan tesirler yapabilir.

Morfazinamid (morinamid): Pirazinamid'in N–morfolinometil türevidir. Hem kendi başına ve hem de vücutta pirazinamide dönüşmek suretiyle antitüberküloz etki yapar. Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Farmakolojik özellikleri ve yan tesirleri bakımından pirazinamide benzer. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3.5 saattir. Ağız yolundan günde 2–3 g dozunda verilir. Türkiye'de pirazinamid yerine genellikle bu ilaç kullanılmaktadır. Çocuklarda kullanılmaz.

Para-aminosalisilik asid (PAS)

İzonazid gibi sadece M. tuberculosis'e etkili çok dar spektrumlu bir kemoterapötiktir. **Sulfonamidlerinkine benzeyen bir mekanizma** ile (bkz. 25. Konu) folat sentezini bozarak sadece mikobakterilerde ve bakteriyostatik etki yapar; ancak sulfonamidler mikobakterilere etkisizdir. PAS, streptomisin ve izoniazide göre çok daha zayıf etkilidir. Bu ilaca karşı mikobakteride rezistans gelişmesi, streptomisin ve rifampine karşı olana göre daha geç ve güç olur; birlikte kullanıldığında bu ilaçlara ve izoniazide rezistans gelişmesini geciktirir. Bir zamanlar streptomisin ve izoniazid ile kombine edilerek tüberküloz tedavisinde kullanılmıştır. Benzer özellikler gösteren ve hasta tarafından daha kolay alınan etambutol bu kombinasyonlarda PAS'ın yerini almıştır. Bu ilacın farmakolojik özelliklerine Kitabın 3. Baskısının 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 771–2). Günümüzde, **2 yaşın altındaki çocuklarda** tüberkülozun kombine tedavisinde kullanılır. bunlarda etambutolun görme ile ilgili toksik etkisinin başladığım saptamak zor veya olanaksız olduğundan onun yerine PAS kullanmak gerekir. Çocuk dozu günde 200 – 300 mg/kg'dır; günde 2 veya 3 kezde oral verilir. Ayrıca mülti–rezistan M.tuberculosis'e bağlı tüberkülozda da etambutol yerine kullanılabilir.

Diğer antimikobakteriyel ilaçlar

Etionamid, tiasetazon, sikloserin, viomisin ve kapreomisin: Bu beş ikinci sıra antitüberküloz ilacına Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 881 – 83).

Rifabutin: MAC mikobakterilerinin yaptığı tüberküloz hastalığında kullanılan bir rifamisin türevidir. Diğer bir rifamisin türevi olan rifampine yapısı ve antibakteriyel etki mekanizması bakımından benzer. Onun gibi mikobakteriyel RNA polimeraz enzimini inhibe eder; **tüberkülostatik** etki yapar. MAC mikobakterilerine karşı rifampinden daha güçlü etki yapar. **Başlıca kullanılış yerleri:** (i) CD4+ lenfosit sayısı düşük AİDS'li hastaların MAC'a karşı korunması, (ii) M.tuberculosis–dışı mikobakteri infeksiyonlarının tedavisi ve (iii) Rifampisine rezistan M.tuberculosis'e bağlı akciğer tüberkülozunun tedavisi (bu tür M.tuberculosis suşlarının yaklaşık 1/3'ü rifabutine duyarlıdır). Ağızdan günde 300 mg dozunda kullanılır. Ağır AİDS hastalarında MAC infeksiyonu gelişmişse onun tedavisi için de kullanılır. En sık görülen **yan tesirleri** gastrointestinal bozukluklar, ciltte döküntüler ve geçici nötropenidir. Yüksek dozda artralji ve görme bozukluğu yapabilir. Rifampisin gibi mikrozomal **enzim indüksiyonu**na ve buna bağlı **etkileşmelere** neden olur.

MAC infeksiyonuna karşı kullanılan diğer ilaçlar: Bunlar mikobakteriler dışındaki bakterilere de etkili oldukları için özellikleri başka bölümlerde açıklanan aşağıdaki ilaçlardır (parantez içinde günlük dozları ve veriliş yolları gösterilmiştir): **Klaritromisin** (günde 2 kez 500 mg veya toplam 15 mg/kg oral, klaritromisin yerine **azitromisin** de kullanılabilir), **siprofloksasin** (günde 1–1.5 g oral), **ofloksasin** (günde 600 mg oral), **klofazimin** (günde 100–200 mg oral), **amikasin** (günde 15 mg/kg, maksimum 1g, i.m. veya i.v.). Ayrıca **azitromisin, dapson** ve **doksisiklin** de etkilidir.

ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARIN KULLANILIŞI İLE İLGİLİ ESASLAR

Tüberkülozda ilaçla tedavi programı, klinik, bakteriyolojik ve radyolojik tanı konulduktan sonra belirli kriterlere göre düzenlenir. Tek ilaçla tedavi yapılmaz, **iki veya daha fazla ilacın kombine olarak kullanılması** gerekir. Böylece, daha güçlü terapötik etkinlik oluşturulması, primer rezistansın kırılması, sekonder rezistans gelişmesinin önlenmesi ve lezyonların "sterilize" edilerek tedaviden sonraki nüksün önlenmesi mümkün olur.

Tüberkülozlu hastalar, antitüberküloz ilaçları gözetimsiz veya gözetimli bir şekilde alırlar. **Gözetimsiz rejimlerde,** hasta ilacı hekimin tavsiyesine göre **hastane veya dispanser dışında kendi başına** kullanır. Bu tür rejimlerde hergün ilaç uygulanması sorun oluşturmaz. **Gözetimli rejimlerde,** hergün değil, aralıklı (intermitent) uygulama yapılır ve hasta haftada 2 veya genellikle 3 kez **tedavi kuruluşlarına** (örneğin verem savaş dispanserlerine) **gelir,** orada ilgili personelin gözetimi altında ilaç ağızdan verilir ve gerekiyorsa injeksiyonla streptomisin uygulanır. Genellikle haftada üç gün uygulama yapılır ve her seferinde günlük doz, bir engel yoksa bir kezde verilir. Bu uygulamaya başlangıçta değinildiği gibi, **doğrudan (direkt) gözetimli tedavi (DGT/DOT)** denilir. Genellikle kısa süreli (toplam 8 ay) uygulanır; bu kısaltılmış süreli uygulama DOTS simgesiyle gösterilir (directly observed therapy, short course). Yaklaşık 100 ülkede uygulamaya sokulmuştur. Dünyada 2000 yılı itibariyle bu uygulamanın hastaların %19 kadarında yapıldığı kestirilmiştir. Türkiyede doğrudan gözetim-

li tedavinin uygulanmasına 1985'te başlanılmış ve halen bütün Türkiye'ye yayılmıştır.

Bazı tedavi rejimlerinde ilk bir veya birkaç ay boyunca günlük uygulama yapılır ve fazla sayıda (genellikle 4 tür) ilaç verilir. Tedavinin bu kısmının **hastanelerde yapılması** gerekebilir; daha sonra ayaktan intermitent uygulamaya geçilir ve/veya ilaç sayısı ikiye (izoniazid + rifampisin) indirilir.

Tedavide kullanılacak kombinasyon türüne, tedavi süresine ve uygulama şekline göre farklılık gösteren gözetimli ve gözetimsiz **çeşitli rejimler vardır.** Günlük veya intermitent uygulama arasında **seçim yapılmasında** esas olarak, hastalığın klinik özellikleri ve hastanın tedavi programına uyunç gösterip gösteremiyeceği gözönüne alınır. **Uyuncundan kuşkulanılan veya inanılmayan hastalara** direkt gözetim altında ilaç verilir ve pratik oluşu nedeniyle bu tür uygulamanın intermitent yapılması esastır. İntermitent uygulama, tedavinin başarısı bakımından günlük uygulamadan aşağı kalmaz; hatta bazı ciddi yan tesirlerin (izoniazide bağlı hepatit gibi) insidensinin düşük olması nedeniyle üstünlüğü vardır. **Tüberkülöz menenjit ve diğer ağır tüberküloz infeksiyonlarında** hastanın hiç olmazsa başlangıçta hastanede tedavisi ve günlük ilaç uygulanması gerekir.

Tedavi rejiminin mümkün olduğu kadar kısa tutulması, hem mikobakterinin rezistans kazanmasının, özellikle tehlike yaratan bir sağlık sorunu olan (çoklu-ilaç rezistansının) önlenmesi ve tedavinin maliyetini düşürme yönünden önemlidir. Bazı tedavi rejimlerinde süre **altı aya** indirilmiştir; diğer rejimlerde 8–12 ay arasında değişir. Kombinasyona giren ilaçların sayısı ve türü de maliyeti etkiler. Ancak Türkiye'de çeşitli ilaçların uygulanan dozlarına ve veriliş sürelerine göre bedelleri hesaplanırsa ve streptomisin'in injekte ettirilmesi için gereken ilave masraf hesaba katılmazsa çeşitli ilaçların fiyatları arasında fazla fark yoktur; en ucuz olanlar izoniazid ve artık Türkiye'de kullanılmayan tiasetazondur.

TABLO 28.1

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nca saptanan olgu tanımlarına göre erişkin hastalar için akciğer tüberkülozunda önerilen tedavi şeması (SB Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011'den)

Olgu Tanımı	Başlangıç dönemi (günlük)[1]	İdame Dönemi (günlük)
Yeni olgu	İki ay H + R + Z + E[2]	Dört ay H + R + E[3,4]
Tedaviyi terkedip dönen olgu	İki ay H + R + Z + E + S	Dört ay H + R + E
Nüks eden olgu	İlk bir ay H + R + Z + E	Beş ay İ + R + E
Akciğer-dışı organ tüberkülozu[4]	İki ay H + R + P + E veya H + R + P + S	Yedi-on ay H + R
Çocukluk çağı tüberkülozu (primer tüberküloz)[5]	İki ay H + R + P	Dört ay H + R
Tedavi başarısızlığından gelen veya kronikleşmiş olgular	Dirençli TB tedavisi yapan bir merkezde[6] ikinci seçenek ilaçlarla tedavi edilir.[7]	

TAVSİYE EDİLEN İLAÇ DOZLARI

İntermitent rejimde bir gündeki dozlar

İlacın adı	Günlük rejimde günlük dozlar			Haftada üç gün			Haftada iki gün		
	Erişkin mg/kg	Çocuk mg/kg	Maks. mg	Erişkin mg/kg	Çocuk mg/kg	Maks. mg	Erişkin mg/kg	Çocuk mg/kg	Maks. mg
İzoniazid (İ)	5 (4-6)	10-15	300	10	10-20	600	15	20-40	900
Rifampisin (R)	10 (8-15)	10-15	600	10	10-20	600	10	10-20	600
Pirazinamid (P)	25 (20-30)	15-30	2000	30-40	50-70	3000	40-60	50-70	4000
Morfazinamid (M)	40	25-45	3000	Genellikle P'nin 1,5-2 katı			Genellikle P'nin 1.5-2 katı		
Etambutol (E)	20 (15-20)	15-20	1500	30	25-30	-	45	50	–
Streptomisin (S)	15 (12-18)	15-30	1000	15	20-30	1000	15	20-30	1000

H: İzoniazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, M: Mofozinamid, E: Etambutol, S: Streptomisin

1. Yeni olgularda başlangıç döneminin sonunda (2. ayda) balgam yaymasında, ARB (aside rezistan bakteri) pozitif ise, başlangıç dönemi aynı ilaçlarla 1 ay uzatılır. 3. ay sonunda da ARB pozitif ise hasta ilaç rejimi değiştirilmeden dirençli TB tedavisi yapan bir merkeze sevkedilir. Tedaviyi terkedip dönen ve nüks eden olgularda 3. ayın sonunda balgam yaymasında ARB pozitif ise tedavi rejimi değiştirilmeden hasta dirençli TB tedavisi yapan bir merkeze sevkedilir.
2. Başlangıç döneminde HRZE tedavisi, HRZS tedavisine tercih edilmelidir.

3,4. Akciğer ve akciğer-dışı tüberküloz olguları aynı tedavi rejimleri ile tedavi edilir. Bazı uzmanlar ciddi maluliyet ve mortalite riski olduğu için **tüberküloz menenjitin** toplam 9-12 ay tedavi edilmesini, tedavi yanıtını değerlendirmedeki zorluklar nedeniyle **kemik-eklem tüberkülozunun** toplam 9 ay tedavi edilmesini önermektedir.

5. Çocukluk çağı tüberkülozunda tedavi şeması için bkz. **SB** Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011, s. 79, Tablo 15 ve 16.
6. Ankara Atatürk, İstanbul Yedikule, İstanbul Süreyyapaşa, İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleri.
7. İkinci sıra ilaçlar amikasin, kapreomisin, kanamisin, etionamid, protionamid, paraminosalisilik asid (PAS), sikloserin, terizidon, ofloksasin, siprofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin, rifabutin, klofazimin ve tiasetazon'dur.

Gebe kadınlarda ve emzirenlerde tedavi rejimleri esas olarak aynen uygulanır; yalnız gebelerde streptomisin kontrindikedir; pirazinamid ve morfazinamid tavsiye edilmez. Bu gruptaki hastalarda izoniazid yanında piridoksin verilmesi özellikle önem kazanır.

Dünyanın çeşitli ülkelerinde yapılan kontrollü ve tedavi – sonrası izlemeli yayınlar da dikkate alınarak, antitüberküloz ilaçlarla tüberküloz tedavisi ve profilaksisinde uygulanan **başlıca yaklaşımlar** aşağıda gösterilmiştir:

A. Tedavi rejimleri: Günümüzde uygulanan tedavi rejimlerinin süresi genellikle kısadır **(6 – 12 ay)**. Uzun süreli, 18 aylık tedavi rejimi (bkz. 8. Baskı, 1. Cilt s.314) özel durumlar dışında pek kullanılmaz. Diğer bazı tipik örnekleri şunlardır:

1. Türkiyede standartlaştırılmış tedavi rejimi: Buna aşağıda ayrı başlık altında ayrıntılı olarak değinilmiştir.

2. Gözetimsiz dokuz aylık "izoniazid + rifampisin" tabanlı tedavi rejimi: İngiltere'de denenmiş ve bir süre kullanılmıştır. Artık pek kullanılmamaktadır. Bu rejimde dokuz ay süre ile günlük "izoniazid (300 mg) + rifampin (600mg)" uygulanır.

Aşağıdaki durumlarda kısa süreli uygulama yapılması kontrindike olduğundan, **sadece uzun süreli uygulama** yapılır: (i) **akciğer–dışı tüberküloz şekillerinin bazıları** (menenjit, milyer, kemik/eklem tüberkülozunda 12 ay, fakat böbrek ve izole servikal adenit şekillerinde 6 aylık kısa rejim yeterli olabilir), (ii) ilaçlara **rezistan mikobakterilerle olan infeksiyonlar** ve (iii) diabetes mellitus, silikozis, immünosüpresyon ve AİDS gibi **diğer patolojik durumları olan tüberküloz hastaları.**

Birinci sıra ilaçlara **çoklu–rezistan M.tuberculosis** ile olan akciğer veya akciğer dışı tüberküloz olgularının tedavisinde **intermitent rejim kontrendikedir** ve **standard dörtlü rejime bir enjeksiyonluk ilaç (amikasin, fakat streptomisin değil) +fluorokinolon** (siprofloksasin veya ofloksasin) +siklozerin (veya etionamid ya da PAS) **eklenir; rifampisin yerine rifabutinin kullanılması** da tavsiye edilir.

3. Kısa süreli (6 aylık) intermitent rejimler: İlk olarak **Honkong**'ta akciğer tüberkülozunda denenmiş ve yararlı bulunmuştur. İzoniazid (15 mg / kg) + rifampisin (600 mg) **yanında:** ya (i) streptomisin (1 g i.m.) + pirazinamid (2 veya 2.5 g), veya (ii) etambutol (30 mg / kg) + pirazinamid (2 veya 2.5 g) içeren **dörtlü kombinasyon** uygulanır. Uygulama, **gözetim altında haftada üç kez** 6 ay süre ile yapılır. Tedavinin bitiminden sonra 12 ay süre ile yapılan izlemede nüks oranı % 2 veya daha az bulunmuştur. Dörtlü kombinasyondan pirazinamid çıkartıldığında nüks oranı % 8'e yükselmiştir.

4. DSÖ'nün tavsiye ettiği altı aylık rejimler: Bu rejimlerin ilk 2 ayı kapsayan **1. döneminde** dört ilaç, **son 4 ayı kapsayan 2. döneminde** iki ilaç (izoniazid + rifampisin) verilir. Uygulama sürekli veya intermitent olarak iki farklı şekilde yapılır: (i) **Sürekli rejim:** İlk 2 ay hergün 5 mg/kg izoniazid +10 mg/kg rifampin + 25 mg / kg pirazinamid ve 15 mg / kg streptomisin (veya 15 mg/kg etambutol) verilir. Son 4 ay hergün sadece ilk iki ilaç verilir. (ii) **İntermitent (haftada üç günlük) rejim:** İlk 2 ay haftada üç gün 10 mg/kg izoniazid + 10 mg/kg rifampisin + 35 mg/kg pirazinamid ve 15 mg/kg streptomisin veya onun yerine 30 mg/kg etambutol verilir. Son 4 ay ilk iki ilaç haftada üç kez verilmeye devam edilir, diğerleri kesilir.

5. Çoklu-rezistan tüberkülozun tedavisi: Çoklu rezistan tüberküloz olgularının tedavisi, başlangıç kısmında değinildiği gibi mikobakterinin rezistan olmadığı birinci sıra ilaç yanında ikinci sıra ilaç verilerek yapılır. **İkinci sıra ilaçlar** ve günlük doz uygulamaları aşağıda gösterilmiştir: kanamisin (15 mg/kg i.m.), amikasin (15 mg/kg i.m.), kapreomisin (15 mg/kg i.m.), etionamid (iki veya üç kez 250 mg ağızdan), siprofloksasin (iki kez 750 mg ağızdan), ofloksasin (iki kez 400 mg ağızdan), sikloserin (iki veya üç kez 250 mg ağızdan), para–aminosalisilik asid (iki kez 5–6 g ağızdan).

Çoklu-rezistan tüberküloz olgularının tedavisi uzun sürer (toplam 2–2.5 yıl): (i) Tedavinin **başlangıç dönemi,** 3–4 ay veya balgam kültürleri bu sürede ARB negatif olmamışsa daha uzun sürer. Bu dönemde yukarıda belirtilen nitelikte **5 ilaç** birlikte kullanılır. (ii) **İdame dönemi** 18–24 ay kadar sürer. Bu dönemde belirtilen nitelikte **üç ilaç** ve bazen pirazinamid de eklenerek **dört ilaç** birlikte kullanılır.

Çoklu-rezistan tüberküloza karşı sağlam kimselerin profilaksisine aşağıda değinilmiştir.

B. Tüberkülozun kemoprofilaksisi: Tüberküloza karşı, (i) BCC aşısı ile **immünoprofilaksi** veya (ii) ilaçla **kemoprofilaksi** yapılır. Türkiyede ucuz oluşu ve uyunç sorunu göstermemesi nedeniyle BCC aşısı ile yapılan profilaksi önemlidir. Batı ülkelerinde primer infeksiyon geçirmiş sağlıklı kişiler, genel nüfus içinde düşük oranda bulunduğundan ve kişilerin tüberküloz bakımından izlenmesinde PPD'ye (tüberküline) reaksiyonun (Mantoux testinin) pozitifleşmesine önem verildiğinden, BCG aşısının yararı sakıncasına göre düşük kabul edilir. Bu nedenle sözü edilen ülkelerde profilaksi esas olarak ilaçla yapılır.

Primer tüberküloz infeksiyonu PPD cilt testini pozitif yapar; fakat genellikle hastalığa neden olmaz. Primer infeksiyon geçirenlerin, ancak az bir kısmında aktif tüberküloz hastalığı herhangi bir zamanda gelişebilir. Bunun olasılığı çeşitli risk faktörlerine sahip olanlarda fazladır.

Böyle kimselerde **ilaçla tüberküloz profilaksisi** yapılır. Bu amaçla risk durumuna göre 6–12 ay **günde 5 mg/kg (maksimum 300 mg) ağızdan izoniazid** verilir; bazı durumlarda süre 6 aya indirilebilir. Doğrudan gözetim altında tutulabilen kişilerde haftada iki kez 15 mg/kg (maksimum 900 mg) izoniazid ile profilaksi yapılabilir. Yüksek risk gruplarında **izoniazide –dirençli suşa maruz kalma** halinde izoniazid yerine 6–12 ay ağızdan rifampisin verilir. **Çoklu-rezistan suşlara maruz kalma** halinde risk derecesine göre 6–12 ay kadar **ağızdan pirazinamid** (25 – 30 mg/kg/gün) **+fluorokinolon** (örneğin günde 2 kez 750 siprofloksasin veya günde 2 kez 400 mg oflaksasin) **kom-**

binasyonu verilir. **Diğer bir seçenek,** pirazinamid (yukardaki dozda) + etambutol (15–25 mg/kg/gün) kombinasyonudur. Pirazinamid ve ofloksasine gastrointestinal sistemin dayancı kötüdür.

Aktif tüberküloz gelişmesi bakımından **yüksek risk altında olup öncelikle profilaksi yapılması gerekenler** şunlardır: **(i) Açık** tüberkülozlu hasta ile aynı konutu paylaşan yenidoğanlar veya 5 yaşından küçük PPD–negatif çocuklar ve gerekirse büyükler. **(ii)** Son 12 – 24 ay içinde PPD cilt testinin, negatif durumdan pozitif duruma geçtiği bilinenler. Primer infeksiyonun ilk 12 ayında, aktif tüberküloz oluşması oranı yüksek olduğu için, **yeni "dönmeler"** yüksek risk grubuna sokulurlar. Ayrıca, son iki yılda **ciltte PPD reaksiyonunun çapındaki artma** derecesinin fazlalığı da risk faktörü olarak değerlendirilir. **(iii)** Geçmişte aktif **tüberküloz geçirmiş, fakat yeterli tedavi görmemiş** kişiler. **(iv)** Primer infeksiyon geçirmiş olup da **aktif tüberküloz gelişmesi riski orta derecede olan** ve profilaksi yapılması uygun olan **kimseler:** Bunlar, glukokortikoidlerle veya diğer immünosüpresif ilaçlarla tedavi edilen ya da hematolojik veya retiküloendotelial hastalığı nedeniyle immün savunma mekanizmaları yetersiz olan hastalar, diabetes mellitus'lu hastalar, silikozlu hastalar ve gastrektomi yapılmış hastalardır (bu ameliyattan sonra bilinmeyen nedenlerle primer infeksiyonun alevlenme olasılığı yüksektir). **(v) BCG aşısı yapılması sonucu** PPD – pozitif olanlardan PPD indürasyonunun (dokudaki sert kitlenin) **20 mm veya daha geniş olduğu kimseler. (vi) 0 – 3 yaşında BCG'siz PPD – pozitif** bebeklerden indürasyonu 10 mm veya daha geniş olanlar **(vii)** PPD – reaksiyonu en az 5 mm olan **AİDS'li veya AİDS kuşkusu olan** kişiler.

Otuz beş yaşından küçük ve PPD–pozitif olması dışında bir sorunu olmayan kimseler **düşük risk grubunu** oluştururlar, bunlarda profilaksi rejimi uygulanması duruma bağlıdır. Aynı durumda olan, fakat **35 yaşını geçmiş bulunanlarda** profilaksi yapılmaz.

C. Gebelerde ilaçla tedavi: Gebelerde aktif tüberkülozun tedavisi için, izoniazid + rifampin + etambutol kombinasyonu uygulanır. Bu üç ilacın insanda teratojenik olmadığına inanılmaktadır. Risk yüksekse uygulamaya birinci trimestrede başlanabilir. Tedavi süresi 9 aydır. Streptomisin fötüs üzerinde içkulakla ilgili toksik etkisi nedeniyle teratojeniktir. Pirazinamid ve etionamidin teratojenik olması olasıdır.

Türkiyede standartlaştırılmış tüberküloz tedavisi: Ülkemizde Verem Savaş Dispanserlerinde ve Göğüs Hastalıkları Hastanelerinde tüberküloz tedavisi ile ilgili uygulamalar, oldukça ayrıntılı bir şekilde standardize edilmiş ve SSYB Verem Savaşı Daire Başkanlığının 2011 tarihli **"Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi"** adlı 172 sayfalık kitapta gösterilmiştir. Aşağıdaki metin ufak değişikliklerle bu kitaptan ve onun 1998 tarihli kısa versiyonundan alınmıştır. Verem Savaş Daire Başkanlığının hasta kategorilerine göre standart tedavi rejimleri ve ilaç dozlamları Tablo 28.1'de gösterilmiştir.

Hastanın durumunun değerlendirilmesi ve kategorilere ayrılması: Tüberküloz tanısı kesinleşen hastadan iyi bir öykü alınarak ve önceki tıbbi kayıt ve belgeleri incelenerek **aşağıdaki kategorilerden hangisine girdiği** değerlendirilir ve buna göre nasıl tedavi edileceğine karar verilir. **(i) Yeni olgu:** Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha az süre tedavi almış hastalardır. **(ii) Nüks ("relapse") olgu:** Daha önce tüberküloz tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden tüberküloz tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks olgu kabul edilir. Daha önce tüberküloz tedavisi görmüş hastanın yaymasında ARB (aside-rezistan bakter) negatif ise, fakat klinik ve radyolojik bulguları ile tüberküloz düşünülüyorsa ayırıcı tanı olanakları olan bir üst merkeze gönderilir. **(iii) Tedavi başarısızlığı ("failure"):** Yeni tanı konulmuş ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma ya da kültür ile mikobakteri gösterilen hastadır. **(iv) Tedaviye ara verip dönen olgu:** Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verip basil (mikobakteri)-pozitif olarak yeniden başvuran hastalardır. Hastaların tedaviye ara vermemelerini sağlamak esastır. Bir kez ara veren hastanın tedavisini sürdürürken tekrar ara vermemesi için özel çaba gösterilmelidir. **(v) Kronikleşmiş olgu:** Nüks, ara verme ya da tedavi başarısızlığı nedeniyle uygulanan yeniden tedavi rejiminin sonunda hala mikobakteri pozitif olan hastalardır. **(vi) Yatırılarak tedavisi gereken hastalar:** Tüm hastalar, mümkün olduğu takdirde, tedavinin başlangıcında hastaneye yatırılır. Tedavinin başlangıç döneminde hastanede yatmaları, basil saçtıkları dönemde izolasyonlarını sağlamak yanında, hem eğitilmelerine hem de ilaçlarını gözetim altında almalarına olanak sağlamaktadır.

Hastaneye **özellikle yatırılması gereken hastalar** şunlardır: Genel durumu bozuk olanlar, hastalığı çok ilerlemiş olanlar, ağır ya da sık hemoptizisi olanlar, diyabeti olanlar, kronik böbrek ya da kronik karaciğer hastalığı olanlar, ilaç alerjisi ve ilaca bağlı hepatiti olanlar ve uyunç ve iletişim zorluğu olanlar. **Tedavi başarısızlığı olan hastalarla, kronik tüberkülozlu hastaların** bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde ikinci grup ilaçlarla tedavisi gereklidir.

Uygulanacak rejimler: Bunlar hergün ilaç verilmesini öngören gözetimsiz rejim ve haftada 2 veya 3 gün (intermitent) ilaç verilmesini öngören doğrudan gözetimli rejimlerdir.

Özel durumlarda tedavi rejiminde yapılacak değişiklikler: Aşağıdaki durumlarda, tedavi rejimlerinde, belirtilen değişiklikler yapılır ve diğer önlemler alınır: **(i) Gebeler:** Streptomisin dışında diğer ilaçların fetüse bir zararı yoktur. Streptomisin yerine etambutol kullanılabilir. İzoniazid alan gebelerin piridoksin kullanmaları özellikle tavsiye edilir. **(ii) Emziren kadınlar:** Bütün ilaçlar güvenli bir şekilde kullanılabilir; ancak izoniazidle birlikte piridoksin verilmesi önemlidir. Anne bebeği emzirmeye devam etmelidir. Tüberküloz ilaçları anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bebeğe toksik etkisi

olmadığı gibi koruyucu etkisi de bulunmamaktadır. Anne ARB (–) oluncaya kadar bebeğe koruyucu olarak izoniazid verilir. Anne ARB (–) olunca bebeğe tüberkülin testi yapılır. Test (–) ise BCG yapılır; izoniazid kesilir. Test (+) ise bebek incelenmelidir; hasta değilse, ilaçla korunmasına 6 ay devam edilir, hasta ise başka ilaçlar da eklenerek tedavisine başlanır. Doğum yaptığı sırada ARB (–) olan annelerin bebekleri hemen aşılanır. **(iii) Oral kontraseptif alan kadınlar:** Rifampisin oral kontraseptifin etkisini azaltır. Bu nedenle, ya başka bir aile planlaması yöntemi, ya da östrojeni yüksek (50 mikrogram) olan bir kontraseptif alması söylenir. **(iv) Kronik karaciğer hastalığı olanların tedavisi (hastanede tedavi edilir):** İzoniazid+rifampisin+streptomisin ve etambutol sekiz aylık bir süreyle kullanılabilir. Bir başka seçenek; başlangıç döneminde streptomisin+izoniazid+etambutol ve idame döneminde etambutol+izoniazid (toplam 12 ay) olabilir. Karaciğer bozukluğu olanlara pirazinamid verilmemelidir. **(v) İlaca bağlı hepatit gelişmesi halinde yaklaşım (hastanede tedavi edilir):** Karaciğere en çok toksik etki yapan ilaçlar izoniazid, pirazinamid ve rifampisindir. Toksisite ya da yan etki, hastada bulantı, kusma, sarılık görülmesi ve karaciğer enzimlerinin normal üst sınırının **beş katı veya daha fazla yükselmesi** ile ya da bilirubin yükselmesi ile anlaşılır. Tüberküloz tedavisi alan bir hastada ortaya çıkan hepatit tüberküloz ilaçlarına veya başka bir nedene bağlı olabilir. Bunu ayırdetmek gerekir. Eğer neden ilaçlar ise hemen kesilir. Hasta düzeldikten sonra aynı ilaçlara tekrar başlanabilir. İkinci kez hepatotoksisite görülen hastalarda kullanılacak en uygun rejim 2 ay streptomisin+izoniazid+etambutol, daha sonra 10 ay izoniazid+etambutol'dür. **(vi) Böbrek yetmezliği olanların tedavisi (hastanede tedavi edilir):** Safra yoluyla itrah edildikleri ve metabolitlerinin nefrotoksik olmaması nedeniyle izoniazid+rifampisin ve pirazinamid normal dozlarda kullanılabilir. Ağır yetmezlik durumlarında, periferik nöropatinin önlenmesi için izoniazidle beraber piridoksin de vermek gerekir. Streptomisin ve etambutol böbrek yoluyla atılır; böbrek fonksiyonlarının izlenebildiği yerlerde, düşük dozlarda kullanılabilir. En güvenli rejim, 2 ay izoniazid+rifampisin+pirazinamid ve sonra 6 ay izoniazid+rifampisindir.

İlaçla koruma: İlaçla koruma Sağlık Bakanlığı talimatına göre Türkiye'de aşağıdaki durumlarda yapılmalıdır: **(i) 6 yaşından küçük PPD (+) çocuklar** (bir hastayla yakın temasta olsun veya olmasın). **(ii) ARB (+) bir hasta ile aynı evde oturan, 15 yaşından küçük olanlar,** PPD (–) olsa da korumaya alınır. Bu çocuklarda 3 ay sonra PPD tekrarlanır. PPD (+) ise radyolojik ve bakteriyolojik incelemeler yapılır. Hasta değilse ilaçla koruma 6 aya tamamlanır. PPD (–) ise BCG yapılır. **(iii) Daha önce PPD(–) olup, son 12 ay içinde pozitifleşenler. (iv) ARB (+) bir hastayla yakın temasta olup, immün sistemi bir nedenle baskılanmış kimseler** (kızamık, boğmaca, HIV infeksiyonu, AIDS, diabet ve lenfoma ve lösemi gibi hematolojik malign hastalıklar, kronik peptik ülser, kronik malabsorpsiyon sendromları, orofarenks ve üst gastrointestinal sistem karsinomları, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, kronik alkolizm, silikozis, pnömokonyozis, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve diğer immünosupresif tedavi gerektiren durumlar)

Kemoproflaksi için **izoniazid** erişkinlerde günde 300 mg, çocuklarda 10 mg/kg/gün hesabıyla 300 mg'ı geçmeyecek şekilde **6 ay süreyle** verilir. **Kaynak olgu izoniazide dirençli** ise **rifampisin** 10 mg/kg/gün (maksimum 600 mg/gün) kullanılır.

BCG aşısı ile koruma: Sağlık Bakanlığı biri doğumdan 2 ay sonra, diğeri ilkokul birinci sınıfta olmak üzere, çocuklarda iki kez BCG yapılmasını kararlaştırmıştır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre BCG'nin Türkiye'de koruyuculuğu %80 civarındadır. Doğumdan hemen sonra BCG yapılabilir, fakat bebeğin cildi çok ince olduğu için teknik zorlukları vardır. Ayrıca komplikasyonların daha fazla olması ve immün yanıtın yeterli gelişmemesi nedeniyle pek tercih edilmez. BCG diğer bakteri aşılarıyla aynı anda yapılabilir. Virüs aşılarından polio ile de aynı anda uygulanabilir; diğer virüs aşıları ile arasında en az bir ay olmalıdır. İmmün yetmezliği olan çocuklara BCG yapılmaz. BCG dozu 12 aylıktan büyük çocuklarda 0.1 ml'dir. Bebeklerde ise bu dozun yarısı uygulanır. BCG, üç aylıktan büyük herkese, tüberkülin testi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır. BCG'nin tüberkülin testi yapılmaksızın, direkt olarak yapıldığı durumlarda ailenin erken aşı reaksiyonu açısından uyarılması gerekir. **Aşıdan sonraki bir hafta içinde** aşı yerinde akıntı, yara ve şişlik oluşması, çocuğun tüberküloz basili ile daha önce karşılaştığı (yani PPD (+) olduğu) anlamına gelir. Bu durumlarda tüberküloz hastalığı araştırılır. Hastalık yoksa çocuk ilaçla korumaya alınır ve kaynak olgu aranır.

BCG, yan etkileri açısından en güvenli aşılardan biridir. Bazı çocuklarda aşıdan genellikle 2-3 ay sonra görülen aksiler ve/veya servikal adenopatiler zararsız oluşumlardır. Bunlara karşı herhangi bir ilaç tedavisinin yararı gösterilememiştir. Flüktüasyon vermeyen (süpüre olmayan) adenopatiler için bir şey yapmak gerekmez. Süpüre olanlar ise iğne ile aspire edilir ve drenaj sağlanır.

LEPRA TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Halen lepra tedavisinde kullanılan bütün ilaçlara karşı (klofazimin hariç), özellikle bunlar tek başlarına kullanılırsa er veya geç rezistans gelişir. Bu nedenle ve ayrıca tedavi süresini kısaltmak ve primer rezistans varsa onu aşmak için lepra ilaçları **genellikle kombinasyon şeklinde** kullanırlar. Sık kullanılan bir üçlü kombinasyon ağızdan günde 100 mg dapson + günde 100 mg klofazimin + ayda bir 600 mg rifampisin (günlük dozu 450 mg'a kadar indirilebilir) **kombinasyonudur.**

Lepra tedavisinde rutin olarak kullanılan ilaçlar şunlardır: 1. Sulfonlar, (dapson, asedapson ve sulfokson sodyum), 2. Klofazimin ve 3. Rifampisin. Bu ilaçlara ve

lepraya karşı kullanılan ilaç kombinasyonlarına Kitabın 5. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 852–857). **Fluorokinolonlar** (örneğin levofloksasin ve ofloksasin) makrolidlerden klaritromisin ve bir penisilin kombinasyonu olan ko-amoksiklav da M. leprae'ye karşı etkilidir. Lepranın ciddi bir komplikasyonu olan eritema nodozum leprozum **talidomid** ile tedavi edilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **İZONİAZİD MÜSTAHZARLARI:**
   - I.N.H. Tablet (Koçak): 100 mg izoniazid, 100, 500 ve 1000 tablet/kutu; 300 mg izoniazid, 50 ve 500 tablet/kutu.
   - Isovit Tablet (Deva): 100 mg izoniazid ve 25 mg piridoksin hidroklorür, 100 tablet/kutu.
2. **RİFAMPİSİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Rifadin Kapsül (Sanofi Aventis): 150 mg rifampisin,16 kapsül/kutu; 300 mg rifampisin,16 kapsül/kutu.
   - Rifadin Oral Süspansiyon (Sanofi Aventis): 100 mg rifampisin/5 ml, 80 ml şise/kutu.
   - Rifcap Kapsül (Koçak): 150 mg rifampisin,16 ve 1000 kapsül/kutu; 300 mg rifampisin,16, 60 ve 500 kapsül/kutu.
   - Rifcap Süspansiyon (Koçak): 100 mg rifampisin/5 ml, 80 ml şise/kutu.
3. **ETAMBUTOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Miambutol Tablet (Koçak): 500 mg etambutol hidroklorür, 50 ve 500 tablet/kutu.
   - Tambutol Tablet (Atabay): 500 mg etambutol hidroklorür, 50 tablet/kutu.
4. **STREPTOMİSİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Bak.: 22. Konunun sonu.
5. **PİRAZİNAMİD MÜSTAHZARLARI:**
   - Pirazinid Tablet (Koçak): 500 mg pirazinid, 50 ve 500 tablet/kutu.
6. **MORFAZİNAMİD MÜSTAHZARLARI:**
   - Morfozid Tablet (Koçak): 500 mg morfazinamid hidroklorür, 50 ve 500 tablet /kutu.
7. **TİASETAZON (AMİTİOZON) MÜSTAHZARLARI:**
   - Citazon Tablet (Koçak): 150 mg tiasetazon, 50 tablet/kutu.
8. **ETİONAMİD MÜSTAHZARLARI:**
   - Etyomid Draje (Koçak): 250 mg etiyonamid, 50 draje/kutu.
9. **PROTİONAMİD MÜSTAHZARLARI:**
   - Tionamid Draje (Koçak): 250 mg protiyonamid, 50 ve 500 draje/kutu.
10. **SİKLOSERİN MÜSTAHZARLARI:**
    - Siklocap Kapsül (Koçak): 250 mg sikloserin, 40 ve 500 kapsül/kutu.
11. **PAS MÜSTAHZARLARI:**
    - PAS Tablet (Koçak): 1 g para-aminosalisilat, 50 ve 100 tablet/kutu.

KOMBİNE MÜSTAHZARLAR

a) İzoniazid + rifampin içerenler:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

b) İzoniazid + etambutol içerenler:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

c) İzoniazid + tiasetazon içerenler:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

1. Bu kombinasyonların tablet şekilleri DSÖ Temel İlaçlar Listesi (1995)'e dahil edilmiştir.

29. Konu

ÜRİNER İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNE ÖZGÜ İLAÇLAR

Giriş • 1. Nitrofuranlar • Nitrofurantoin • 2. Metenamin (Heksamin) • 3. Nalidiksik Asid ve Benzerleri • Müstahzar Örnekleri •

Üriner kanal infeksiyonlarının en sık görülen etkeni E.coli'dir. Proteus ve Klebsiella türleri daha seyrek görülen etkenlerdir. Seksüel bakımdan aktif genç kadınlarda Staphyloccus saprophyticus görece sık görülen bir etkendir. Bazı bakteriler risk yaratan durumlarda ortaya çıkan infeksiyonlarda rol oynarlar; örneğin üst idrar yollarında fonksiyonel veya anatomik bir anormallik varsa etken sıklıkla Pseudomonas aeruginosa'dır. Kateter takılmış hastalarda veya üriner kanala aletli girişim yapılanlarda Staphylococcus epidermidis ve Enterococcus faecalis'in infeksiyon etkeni olma olasılığı artar.

İnfeksiyon, uretranın kısa olması nedeniyle kadınlarda sık görülür. Erkeklerde üriner kanalda bir anormallik yoksa üriner kanal infeksiyonu seyrek görülür.

Üriner kanalın çeşitli kısımlarında yerleşen bakterilerin yaptığı infeksiyonların tedavisi için genellikle belirli antibiyotikler [örneğin penisilinler (ampisilin ve ko-amoksiklav gibi), sefalosporinler (sefaleksin, sefuroksim, sefadroksil, seftazidim ve sefoksitin gibi), aminoglikozidler, tetrasiklinler ve polimiksinler], fluorokinolonlar (norfloksasin, siprofloksasin, levofloksasin ve ofloksasin gibi), sulfonamidler, ko–trimoksazol ve trimetoprim kullanılır.

Aşağıda yazılı ilaçlar esas olarak **sadece üriner kanalın infeksiyonlarında kullanılanlardır.** Bu ilaçlar, genel bir kural olarak, vücutta fazla inaktive edilmeyip değişmeksizin, böbreklerden çabuk itrah edilen ve dolayısıyla renal klerensleri yüksek olan ilaçlardır; bunlara **idrar yolu antiseptikleri** adı da verilir. Diğer tür ilaçlar gibi, çeşitli kemoterapötikler de idrar içinde konsantre olurlar ve idrardaki konsantrasyonları plazmadakinden çok daha yüksektir. Böylece belirli bir dozda verildiğinde vücut sıvılarında yeterli bir antibakteriyel etkinlik göstermeyen bir ilaç (nitrofuranlar gibi), idrarda güçlü bir antibakteriyel etkinlik gösterebilir. Vücut sıvılarında genellikle bakteriyostatik etki gösteren sulfonamidler, idrarda konsantre olmalarının bir sonucu olarak üriner kanalda **bakterisid** etki gösterebilirler. Bazı ilaçlar (fluorokinolonlar, aztreonam ve bazı sefalosporinler gibi), E. coli ve Ps. aeruginosa gibi bakterilerin üropatojenik suşlarının **idrar yolu epiteline bağlanmasını sağlayan adezin (adhesin)** adı verilen bakteriyel proteinlerin sentezini ve böylece bakterilerin epitele tutunma ve istila etme yeteneğini azaltabilirler.

Bu bölümün konusunu oluşturan aşağıda yazılı ilaçlar görece **dar antibakteriyel spektrumu olan ilaçlardır.**

Üriner infeksiyonların tedavisinde, antimikrobik ilacın idrardaki konsantrasyonunun öneminden ötürü, bazı ilaç gruplarındaki **renal klerensi düşük türevler,** üriner infeksiyonların tedavisi için tercih edilmezler. Örneğin tetrasiklinlerden doksisiklin ve minosiklin gibi renal klerensi düşük türevler yerine oksitetrasiklin ve tetrasiklin, fluorokinolonlardan siprofloksasin yerine oflaksasin ve norfloksasin ve sulfonamidlerden, sulfadiazin, sulfizoksazol veya trisulfapirimidin preparatları tercih edilir. Diğer önemli bir nokta, mevcut tıkanıklık ve infeksiyon nedeniyle üriner infeksiyonlarda **böbrek fonksiyonlarının da bozulmuş olabilmesidir.** Bu nedenle üriner infeksiyon olgularında kullanılacak antimikrobik ilacın seçiminde **nefrotoksik etkisi az olan veya hiç olmayan ilaçları** tercih etmek gerekir. Böbrek fonksiyonlarının yetersizliği halinde ister idrar yolu antiseptiği bir ilaç olsun, isterse başka bir gruptan olsun, ilaçların vücutta birikebilecekleri ve toksik etki olasılığının artacağını daima hatırda tutmak gerekir.

İdrar pH'sinin dışardan ilaç verilmesi suretiyle değiştirilmesi bazı antibakteriyel ilaçların etkinliğini artırır. Aşağıdaki ilaçlar **asid idrarda daha fazla etkili**dirler: tetrasiklinler, metisilin, kloksasilin, metenamin ve nitrofurantoin. Buna karşılık **idrarın kalevileştirilmesi** gentamisin, klindamisin, linkomisin, sefalosporinler ve eritromisin'in etkinliğini artırır. Kloramfenikol, penisilin G, kolistin, vankomisin ve nalidiksik asid'in etkinliği **idrar pH'sine göre değişme göstermez.**

İdrar yolu infeksiyonunun tedavisi için idrarı asidleştirmek gerekirse, **amonyum klorür, sodyum asid fosfat** veya **askorbik asid** verilir. Bunlardan en ucuzu ve en etkini amonyum klorürdür; ağızdan 1 g dozunda günde 4 – 6 kez verilebilir. Doz idrar pH'sini izleyerek ayarlanmalıdır. Ancak üç günlük uygulamadan sonra tolerans geliştiğinden 3 – 4 gün ara verip **periyodik olarak uygulanması** gerekir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda **kontrindikedir.** Sodyum asid fosfat 6 saatte bir 1 g dozunda ve askorbik asid (C vitamini) 4 saatte bir 1 – 2 g dozunda verilir. Ancak askorbik asid tedavinin maliyetini yükselttiğinden bu amaç için genellikle kullanılmaz. İdrarı kalevileştirmek için ise **sodyum bikarbonat** kullanılır; ağızdan 0.3 – 1.8 g dozunda günde 4 kez, (yemeklerden önce ve yatarken) verilir. Uzun süre kullanıldığında sistemik alkaloz yapabilir. Sodyum tuzu olan iki ilaç hipertansiyonlularda ve sodyum retansiyonu eğilimi olan kalp ve böbrek hastalıklarında kontrindikedir.

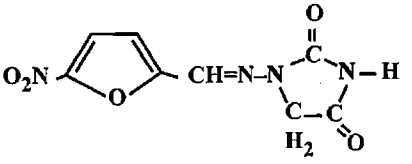
Tedavi bakımından özellik arzeden infeksiyon durumları şunlardır: (i) Komplikasyonsuz alt üriner kanal infeksiyonlarında amoksisilin, nitrofurantoin, nalidiksik asid ve trimetoprim (Türkiyede tek başına preparatı yoktur, yerine ko-trimoksazol kullanılabilir) ile tedavi tavsiye edi-

lir. Olağan tedavi süresi erkeklerde 7 gündür, kadınlarda amoksisilin veya trimetoprim ile üç günlük, hatta etken fazla duyarlı ise (günde 3 g amoksisilin ile iki günlük) tedavi yeterli olabilir (Kayaalp, 2005). (ii) Sık nüks gösteren ve özellikle belirgin böbrek komplikasyonu gelişmiş olan olgularda düşük doz ilaçla önleyici tedavi gerekir. Bu olgularda yatkınlık yaratan bir patoloji olup olmadığının radyolojik inceleme ile araştırılması tavsiye edilir. (iii) Septisemiyi düşündüren klinik belirtilerin ortaya çıkması akut pyelonefriti düşündürür ve bu durumda sefuroksim veya bir fluorokinolonla parenteral tedaviye başlanır; bunlar yerine gentamisin de uygulanabilir. (iv) Kalıcı kateter takılmış hastalarda gelişen lokalize idrar yolu infeksiyonunda rutin antibakteriyel tedavi sonuç vermezse mesane infeksiyonunun tedavisi için %0.02'lik klorheksidin (antiseptik) solüsyonu ile mesane instilasyonu yapılır (Pseudomonas'a etkisizdir). (v) Gebelerde üriner kanal infeksiyonu görece sıktır ve semptom vermeyebilir. Akut pyelonefrit gelişmesine yatkınlık olduğundan infeksiyonun gecikmeden tedavisi gerekir. Gebelikte üriner infeksiyonun tedavisi için penisilinler, sefalosporinler ve nitrofurantoin (bu ilaç doğuma yakın günlerde kullanılmamalıdır) kullanılabilir. Sulfonamidler, fluorokinolonlar, tetrasiklinler ve genellikle trimetoprim kontrindikedir, (vi) Prostatit tedavisi zor bir infeksiyon sayılır. Prostat dokusuna yeterince giren bazı fluorokinolonlar (siprofloksasin ve ofloksasin gibi) ve trimetoprim ile en az 28 gün ağızdan tedavi yapılır. (vii) Çocuklarda üriner kanal infeksiyonunun böbrek hasarını önlemek için gecikmeden tedavisi gerekir. Önceden oluşmuş böbrek hasarı veya mesaneden üretere röflü (reflux) varsa uzun süreli profilaksi yapılır. (viii) Kalp kapakçığı lezyonları olan hastalarda üriner kanalda cerrahi veya aletli girişim yapıldığında bakteremi ve onun yol açacağı olası endokarditi önlemek için girişimden önce i.v. amoksisilin + i.v. gentamisin ile profilaksi yapılır. Üriner infeksiyon varsa kullanılan ilaç, etkene yönelik olmalıdır.

1. NİTROFURANLAR

Furan halkasının 5 numaralı karbon atomu üzerinde nitro grubu içeren bazı bileşikler **gram–negatif basiller** ve **gram–pozitif kokuslar** üzerinde antibakteriyel etki gösterirler. Bu etkileri nedeniyle kullanılan türevler **nifrofurantoin, furazolidon, nitrofurazon ve nifuroksim**'dir. Üriner infeksiyonlarda bunlardan **sadece nitrofurantoin** kullanılır. Furazolidon barsak antiseptiği olarak ve diğerleri cilt ve mukozalara lokal uygulama suretiyle cilt antiseptiği olarak kullanılırlar.

Furan türevleri 10–20 μg/ml konsantrasyonlarında yukarıda sayılan ve üriner kanal infeksiyonu yaptığı belirtilen



Nitrofurantoin

bakteriler üzerine bakteriyostatik etki yaparlar. Konsantrasyon birkaç kat artırıldığında bakterisid etki oluştururlar. Antibakteriyel etkilerinin mekanizması kesinlikle bilinmemektedir. Bir görüşe göre, bakteride enerji meydana getiren aşağıdaki biyokimyasal olay zincirini bloke ederek bakteriyi etkilerler:

$$\text{Glukoz} \rightarrow \underset{\text{fosfatlar}}{\text{Heksoz}} \rightarrow \underset{\text{fosfatlar}}{\text{Triyoz}} \rightarrow \text{Piruvat} \rightarrow \underset{\text{enzim A}}{\text{Asetilko-}} \rightarrow \underset{\text{siklusu}}{\text{Krebs}}$$

Bu yolak üzerinde nitrofuranlar, piruvat'tan aseltilkoenzim A oluşmasını engellerler. Başka bir görüşe göre, nitrofuranlar duyarlı bakteriler içinde hızlı bir şekilde reaktif metabolitlere indirgenirler ve bunlar bakterinin DNA'sını bozarlar. Ortamda kan, serum, cerahat veya PABA bulunması nitrofuran türevlerinin antibakteriyel etkisinin azalmasına yol açar.

1. Nitrofurantoin

Ağız yolundan verilmek suretiyle üriner kanal antiseptiği olarak kullanılan bir furan türevidir. Genellikle, antibiyotikler ve sulfonamidlere resiztan bakterilere bağlı infeksiyonlarda tercih edilir. İdrar yolları infeksiyonu yapan gram–negatif ve –pozitif bakterilerin çoğuna (bazı Klebsiella türleri, Proteus vulgaris suşlarının çoğu ve Pseudomonas hariç) karşı etkilidir. Mide–barsak kanalından çabuk ve tam olarak absorbe edilir. Alınan dozun aşağı yukarı % 40'ı vücutta değişmeden böbreklerden itrah edilir; itrahı hızlıdır. Mutad dozları ile idrarda oluşturduğu konsantrasyon 200 μg/ml dolayındadır. Bu konsantrasyonda, duyarlı bakteriler üzerine **bakterisid** etki yapar; birçok bakteri türü için MİK değeri 32 μg/ml veya daha düşüktür. **İdrar pH'sinin düşürülmesi** antibakteriyel etkinliğini artırır. pH, 8'e veya daha yukarıya çıkarsa nitrofurantoin'in etkinliği önemli ölçüde azalır. İdrar ve böbrek dışındaki dokularda ve vücut sıvılarında, antibakteriyel etki (sistemik etki) oluşturacak bir konsantrasyona çıkamaz.

Nitrofurantoin **akut komplikasyonsuz üriner infeksiyon tedavisi** için 7 gün süreyle 6 saatte bir 50 mg dozunda tok karna verilir; verme zamanı 3 yemek zamanı ve yatarken şeklinde değiştirilebilir. Üç aylıktan büyük çocuklarda günlük doz 3 mg/kg'dır; 4 doza bölünerek yukarıdaki gibi verilir. **Ağır kronik nükseden üriner infeksiyonda** doz 6 saatte bir 100 mg'dir (bu doz düzeyinde bulantı-kusma sorun olabilir). İkinci bir kür yapılacaksa 4 haftalık bir aradan sonra yapılmalıdır. **Üriner infeksiyon profilaksisi** için akşam yemeğinde 50-100 mg verilir (3 aylıktan büyük çocuklarda 1mg/kg). Jenitoüriner cerrahi girişimlerde ameliyat-sonrası infeksiyona karşı profilaksi için ameliyat günü ve sonra 3 gün, günde 2 kez 100 mg verilir.

Nitrofurantoin'in en sık görülen **yan tesiri** bulantı ve kusmadır. En önemli yan tesiri ise sinirler ve akciğer üzerinde olanlardır. Sinir liflerinde demyelinizasyon ve dejenerasyon yapar. Buna bağlı olarak motor ve duyu sinirlerini ilgilendiren **polinörit** yaptığı bildirilmiştir. Bu durum, parasteziler, ağrı, çizgili kaslarda parezi, paralizi ve atrofi

ile kendini gösterir. Parestezi meydana geldiğinde tedaviyi kesmek tavsiye edilir. Uzun süreli tedavide interstisyel pnömoni, akciğerlerde infiltrasyon ve fibrozis yapabilir; bazen akut reaksiyon oluşturabilir. Glukoz–6–fosfat dehidrojenaz enzimi eksikliği olanlarda hemoliz riski nedeniyle kontrindikedir. Kemik iliğini baskılayabilir. İdrarı sarı veya kahverengine boyayabilir. Nitrofurantoin **böbrek yetmezliğinde kontrindikedir.** Nalidiksik asidin etkisini antagonize ettiğinden onunla birlikte kullanılmamalıdır. Nitrofurantoin ile birlikte antasid ilaç alınmamalıdır; mide asiditesinin azalması absorpsiyonunu azaltır.

Diğer indikasyonlarda kullanılan nitrofuranlar: Bunlar barsak infeksiyonlarında kullanılan **furazolidon ve nifuroksazid,** cilt antiseptiği olarak kullanılan **nitrofurazon** ve mükokütanöz Candida infeksiyonuna karşı lokal kullanılan **nifuroksimdir.** Bunlara Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir. (bkz. s. 897– 98)

2. Metenamin (Heksamin)

Amonyak ve formaldehid'in kondensasyon ürünüdür. Asid ortamda **formaldehid salıverir.** Ayrışmaksızın antibakteriyel etki yapamaz. Ağız yolundan alındığında mide–barsak kanalından kolayca absorbe edilir. Midenin asid ortamında formaldehid açığa çıkabilir ve tahriş yapabilir; bundan dolayı **barsakta açılan kaplamalı tabletleri** tercih edilmelidir. Preparatlarında hipürat, mandelat ve sitrat tuzu şeklinde de bulunabilir. Vücutta değişikliğe uğramadan böbreklerden itrah edilir. Antibakteriyel etkisi asidik idrarda salıverdiği **formaldehide** bağlıdır. Bu ayrışmanın olabilmesi için idrar pH'sinin 5.5 veya daha aşağı olması gerekir. Mandelik asidin idrarı asidleştirmesi nedeniyle metenamin, mandelat tuzu halinde de kullanılabilir. Formaldehide karşı patojen bakterilerde rezistans gelişmesi mümkün olmadığından metenamin, **yüksek derecede rezistan gram-negatif bakterilere** ve **maya mantarlarına** bağlı olarak alt üriner kanalda gelişen kronik veya nükseden infeksiyonun tedavisi için günde iki kez 1 g dozunda kullanılır. Üst idrar yolu infeksiyonlarında etkisizdir. Mesane kateteri konulmuş hastalarda günde 3 kez 1 gr dozunda kateter infeksiyonu profilaksisi için kullanılabilir. Metenamin günümüzde yukarıda belirtilen klinik durumlar dışında terapötik önemini kaybetmiştir.

3. Nalidiksik asid ve benzerleri

Yapıca 4–kinolon türevi olan **nalidiksik asid, oksolinik asid** ve **sinoksasin,** fluorokinolonların (bkz. 25. Konu) çıkmasıyla idrar yolu infeksiyonlarındaki önemini kaybetmiştir. Nalidiksik asid komplikasyonsuz akut üriner infeksiyonlarda 7 gün süreyle 6 saatte bir 1 g ağızdan verilir; kronik infeksiyonlarda doz yarıya indirilir. Üç aylıktan büyük çocuklarda kullanılabilir, günlük doz 30-50 mg/kg'dir. Yan tesirleri fluorokinolonlarınkine benzer (bkz. 25. Konu).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **NİTROFURANTOİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Piyeloseptyl Kapsül (Biofarma): 50 mg nitrofurantoin, 30 kapsül/kutu.
   - Piyeloseptyl Oral Süspansiyon (Biofarma): 25 mg nitrofurantoin/5 ml, 100 ve 300 ml şişe/kutu.
2. **NİTROFURAZON (NİTROFURAL) MÜSTAHZARLARI** (Üriner antiseptik olarak kullanılmaz, cilt antiseptiği olarak kullanılır):
   - Furacin Soluble Dressing Pomad (Zentiva): % 0,2 nitrofurazon, 56 g tüp/kutu.
   - Furaderm Pomad (Toprak): % 0,2 nitrofurazon, 56 g tüp/kutu.
3. **FURAZOLİDON MÜSTAHZARLARI** (Üriner antiseptik olarak kullanılmaz, barsak antiseptiği olarak kullanılır):
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
4. **NİFUROKSAZİD MÜSTAHZARLARI** (Üriner antiseptik olarak kullanılmaz, barsak antiseptiği olarak kullanılır).
   - Diafuryl Kapsül (Abdi İbrahim): 100 mg nifuroksazid, 12 kapsül/kutu.
   - Diafuryl Forte Kapsül (Abdi İbrahim): 200 mg nifuroksazid, 16 kapsül/kutu.
   - Diafuryl Süspansiyon (Abdi İbrahim): 200 mg nifuroksazid/5 ml, 60 ml şişe/kutu.
   - Ercefuryl Kapsül (Sanofi Aventis): 100 mg nifuroksazid, 12 kapsül/kutu.
   - Ercefuryl Oral Süspansiyon (SanofiAventis): 200 mg nifuroksazid/5 ml, 60 ml şişe/kutu.
5. **METENAMİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Purinol Effervesan Granüle (Yeni Recordati İlaç): 500 mg metenamin/ölçek, 70g şişe/kutu.
6. **AMPİSİLİN veya SULFONAMİD + FENAZOPİRİDİN Hkl MÜSTAHZARLARI:**
   - Azosilin (Yavuz İlaç): 500 mg ampisilin ve 50 mg fenazopiridin hidroklorür, 30 tablet/kutu.

* Fenazopiridin'in böbrekten değişmeden itrah edilerek sistit ve üretrit olgularında lokal "analjezik etki" yaptığı ve idrar yolu mukozasında tahrişi azalttığı ileri sürülmektedir.

30. Konu

ANTİAMİBİK İLAÇLAR VE DİĞER ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR

Amibiyazis Hakkında Genel Bilgi • E. histolytica'nın yaşam siklusu • Amibiyazisin klinik tipleri • I. Antiamibik İlaçlar • 1. Metronidazol ve Diğer 5-Nitroimidazollar • Metranidazol • Ornidazol ve tinidazol • Seknidazol • 2. Klorokin Fosfat • 3. Emetin • 4. Halojenli 8-Hidroksikinolinler • 5. Antibiyotikler • 6. Diloksanid furoat • II. Çeşitli Antiprotozoal İlaçlar • 1. 5-Değerli Organik Antimon Bileşikleri • Meglumin antimonyat (Glucantime) • Sodyum stiboglukonat (Pentostam) • 2. Pentamidin İzetionat (Lomidine) • 3. Amfoterisin B ve ketokonazol • 4. Atovakuon • 5. Trimetreksat • 6. Diğerleri • Müstahzar Örnekleri •

AMİBİYAZİS HAKKINDA GENEL BİLGİ

Amibiyazis, **Entamoeba histolytica** adlı, duruma göre patojen olabilen, bir protozoon'un yaptığı kalın barsak (kolon) iltihabıdır. Dünya nüfusunun yaklaşık 1/10'unun E. histolytica ile **infekte olduğu** kestirilmiştir. (Knight, 1980); bazı tropik ülkelerde infeksiyon prevalensi %30'u geçebilir. İnfekte olanların çoğunda invazif infeksiyon gelişmemiştir ve bunlar **semptomsuz portör** olarak kalırlar. Ancak herhangi bir zamanda (genellikle infekte olunduktan sonra ilk üç ay içinde), amipler mukozayı istila edebilir, orada ülserasyon yaparlar ve bazen sekonder olarak karaciğeri tutabilirler. İnfeksiyonun semptomsuz (non–invazif) olduğu kimselerde amipler kolon lumeninde yerleşmişlerdir; orada mikroflora içindeki bakterilerle ve epitel döküntüleri ile beslenirler ve böylece **komensal** olarak yaşayan bir **amip kolonisi** oluştururlar. İnfeksiyon yıllarca devam eder; barsak lumenine yerleşen amiplerin yarılanma ömrü yaklaşık 2 yıldır. Kolonda yaşayan **non–invazif amipler** dokuyu istila edenlere göre daha ufaktırlar ve daha az hareketlidirler. **Mukoza dokusundaki invazif amipler,** çoğu zaman eritrositleri "yerler" (içlerine alırlar) ve kist haline geçmezler. Non–invazif amipler ise feçes içinde kalın barsak boyunca aşağıya inerken genellikle **kist haline geçer** ve vücudu o şekilde terkederler. Ancak hastalarda olduğu gibi, ishal varsa geçiş hızlı olur ve feçeste hareketli amipler çıkar. Bunlar vücut dışında uzun süre yaşama olanağına sahip değildirler. Bu nedenle dizanterili hastanın amibi yayma olanağı, kist çıkaran portörlere oranla düşüktür. **İnfeksiyonun yayılmasında** feçes içinde çıkan ve dış etkenlere dayanıklı olan kistler rol oynarlar.

E. histolytica'nın yaşam siklusu: Bulaşmış besin ve su içinde alman **kistler** ince barsaktan geçerken aseksüel çoğalma suretiyle bölünürler. Kistin 4 nukleusunun ikiye bölünmesi sonucu her bir kistten 8 tane genç **trofozoit** meydana gelir. Trofozoitler kolon lumenine, **özellikle çekum ve proksimal kolon kısmında** yerleşirler. Lumende mikroflora içinde gelişip **hareketli (motil) olgun amip** haline geçerler. Amibin virulans kazanması veya konağın direncinin kırılması, amibin kolon mukozasına geçmesine, orayı yer yer istila ederek iltihap, nekroz, abse ve ülserasyon oluşturmasına neden olur. Bu **akut kolit durumu** çeşitli belirtilerle kendini gösteren **intestinal invazif amibiyazis** denilen klinik tablonun ortaya çıkmasına neden olur. Kolonik amibiyazis, hafiften ağıra kadar değişen bir şiddette ortaya çıkar. Ağır olgularda **kanlı, mukuslu ve şiddetli ağrılı ishal** diye tanımlanan **dizanteri** durumu vardır. Hafif ve orta şiddetteki olgularda ishal vardır, fakat dizanteri niteliğinde değildir. Kronikleşen kolonik amibiyazis olgularında, kolon mukozasındaki ülserin nedbeleşmesine, kolon duvarındaki amibomaya veya intususepsiyona bağlı barsak tıkanıklığı tablosu ortaya çıkabilir. Amiboma, amibin yerleştiği yerde (barsak duvarı veya diğer dokular) yaptığı granuloma şeklidir.

Kolonik amibiyazisli hastaların bazılarında mukoza damarları içine giren amip portal dolaşım içinde karaciğere taşınır ve orada başlangıçta hepatit, sonra karaciğer absesi yapar **(hepatik amibiyazis).** Amip kan dolaşımı içinde nadiren akciğer, beyin ve diğer organlara da taşınıp oralarda lezyon oluşturabilir; ayrıca perianal bölgede ve dış jenital organlarda cildi tutabilir. Amibiyazisin bu **kolon–dışı (ekstrakolonik) şekilleri,** kolonik şekline oranla seyrek görülür. Amibiyazisin çeşitli şekilleri, tedavi edilmedikleri takdirde yıllarca süren ve duruma göre fatal olabilen kronik durumlardır. Başarılı bir **kemoprofilaksi yöntemi yoktur.**

Amibiyazisin klinik tipleri: Yukarıda ana hatları ile belirtilen duruma göre amibiyazisin aşağıdaki beş klinik tipi ayırt edilir: (i) Semptomsuz barsak infeksiyonu **(portörlük),** (ii) Hafif barsak infeksiyonu **(non–dizanterik kolit),** (iii) Orta şiddette veya ağır barsak infeksiyonu **(amipli dizanteri** veya **akut invazif amipli dizanteri),** (iv) Karaciğer absesi **(hepatik amibiyazis)** ve diğer ekstrakolonik şekiller, (v) Kolonik **amiboma** (granülomatöz tümör) ve **diğer postinfektif sekeller.** Yukarıda sayılan durumlardan birincisi en sık görülen amibiyazis şeklidir; ikinci ve üçüncü durumlar daha seyrek ve diğerleri onlardan da seyrek görülür.

I. Antiamibik İlaçlar

Antiamibik ilaçlar **kimyasal yapılarına göre 4 gruba ayrılırlar:** (i) Metronidazol ve diğer 5–nitroimidazollar, (ii) Klorokin, (iii) Diloksanid furoat ve (iv) Halojenli 8-hidroksikinolinler. Eskiden kullanılan emetin ve dehidroemetin, bazı antibiyotikler ve organik arsenik bileşikleri yeterince etkili ve daha az toksik ilaçların çıkmasıyla bu indikasyonda yerlerini koruyamamışlardır. Emetin ve dehidroemetine Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.321)

Antiamibik ilaçlar etki gösterdikleri yere göre üçe ayrılırlar: **(i) Sadece dokularda yerleşmiş amipleri öldüren doku amibisidleri:** Bunlar barsak lumenindeki amiplere etkisizdirler; sadece barsak dokusu, karaciğer ve diğer dokularda yerleşmiş (invazif) amiplere karşı etkilidirler. Bu grupta klorokin ve benzerleri ile eskiden parenteral yoldan verilerek kullanılan emetin ve dehidroemetin bulunur. Klorokin karaciğerde biriktiğinden sadece karaciğerdeki amipleri öldürür (hepatik amibisid). **(ii) Lumende etkili ("luminal") amibisidler:** Esas olarak barsak lumenindeki amiplere ve bazıları ilave olarak kistlere etkilidirler. Bunlar halojenli hidroksikinolinler ve diloksanid furoattır. Lumendeki amiplere etkili olan arsenik türevleri de bu grupta olmakla beraber toksisitelerinin fazlalığı nedeniyle artık kullanılmazlar. **(iii) Hem doku ve hem de lumende etkili amibisidler:** Bunlar arasında, metronidazol ve diğer 5–nitroimidazollar bulunur; bu ilaçlar amibiyazisin bütün şekillerinde kullanılırlar. Çeşitli antiamibik ilaçların portörler ve barsak ve barsak-dışı amibiyazis olgularında etkililik dereceleri karşılaştırmalı olarak Şekil 30.1'de gösterilmiştir.

1. METRONİDAZOL VE DİĞER 5–NİTROİMİDAZOLLAR

Metronidazol

Metronidazol amibiyazisin hem kolonik ve hem de ekstrakolonik tüm doku şekillerinin tedavisinde en fazla kullanılan ilaçtır; ancak lumendeki amiplere ve kistlere fazla etkili olmadığından bir **luminal amibisid ilaçla birlikte** kullanılmalıdır. E. histolytica'dan başka Trichomonas vaginalis ve Giardia intestinalis gibi **diğer anerobik protozoonlar üzerinde de** öldürücü etki yapar. Ayrıca Bacteroides fragilis ve Gardnerella (Hemophilus) vaginalis dahil anaerob bakterilere ve Campylobacter fetus'a karşı güçlü antibakteriyel etkinlik gösterir. Bakteriyel infeksiyonların tedavisinde **antianaerobik ilaç** olarak yerine ve özelliklerine 23. Konuda değinilmiştir. Genel farmakokinetik özellikleri de orada belirtilmiştir.

Metronidazol ve diğer nitroimidazolların çıkmasıyla amibiyazisin kemoterapisi görece basitleşmiş ve kolaylaşmıştır. Ancak onlarla yapılan bir **kürden*** sonra, bir luminal amibisidin kistleri tümüyle yoketmek için bir süre daha kullanılması gerekir. Bazı ağır durumlarda iki doku amibisidinin, aynı zamanda birlikte kullanılması gerekebilir.

Ağızdan alınan metronidazol'un ince barsaktan tamamiyle absorbe edilmesi nedeniyle, kalın barsaktaki hastalıklı bölgeye nasıl eriştiği ilgi çekmiştir. Sıçanlarda ^{14}C ile işaretli metronidazol kullanmak suretiyle yapılan deneyler, dolaşan kan içinde gelen ilacm kalın barsak mukozasında yüksek konsantrasyonda toplandığını ve oradan lumen içine salgılandığını göstermiştir. İn vitro olarak 1–2 μg/ml konsantrasyonundaki metronidazol, amibi 24 saat içinde öldürür. Amibisid ve trikomonasid etkisini; kısmen, anaerob protozoonlarda hücre içinde piruvattan H_2 üretimini azaltmak ve bunun sonucu intraselüler NADH ve NADPH havuzunu boşaltmak suretiyle oluşturur. Bu olay metronidazolun çok düşük redoks potansiyeli nedeniyle, anaerobik hücredeki elektron akış zincirinden elektronları kendine çekmesine bağlıdır. Sonuçta hücrenin enerji üretimi bozulur. Diğer bir mekanizma, yukarıdaki olay sonucu, metronidazolun indirgenerek nitro grubunu kaybetmesi ve böylece oluşan elektrofilik hidroksilamin türevi bir sitotoksik metabolitin DNA'ya kovalent bağlanarak onun yapısını ve fonksiyonunu bozmasıdır. Bu mekanizmalar anaerobik bakterilerin öldürülmesinde de rol oynar (bkz. 23. Konu).

Akut invazif barsak amibiyazisinin (dizanterinin) tedavisi için erişkinlerde ağızdan günde 3 kez 750 mg dozunda 5 gün süre ile verilir; olguların yaklaşık % 90'ında tam şifa (eradikasyon) sağlar. Bu durumda 2 g'lık tek doz halinde iki veya üç gün peşpeşe verilmesi de yeterli derecede terapötik etki sağlayabilir. Çocuk dozu 1-3 yaşlarda 8 saat ara ile 200 mg, 3-7 yaş arası 6 saatte bir 200 mg ve 7-10 yaşlarda 8 saat ara ile 400 mg'dır. **Karaciğer amibiyazisi** ve semptomsuz portörlerin tedavisinde 8 saatte bir, sırasıyla 400 ve 800 mg 5-10 gün kullanılır; çocuklarda günlük doz yukarıdakine benzer. Hepatik absede gerekirse 2 hafta sonra ikinci bir kür yapılır ve aspirasyon da düşünülür (özellikle metronidazol tedavisine 72 saatte yanıt alınmamışsa). Metronidazolun alternatifi tinidazol ve ornidazoldur.

Metronidazol, güçlü trikomonasid etkisi nedeniyle erkek ve kadınlarda **Trichomonas vaginalis infeksiyonu**nun tedavisinde uzun bir süreden beri ağız yolundan verilmek suretiyle başarı ile kullanılmaktadır. Trichomonas'lara karşı in vivo ve in vitro ortamda en etkili öldürücü ilaçtır. **Trichomonas vajinitinin tedavisi** için üç türlü rejim uygulanabilir: (i) günde 3 kez 250 mg metronidazol ağızdan 7 gün süre ile verilir veya (ii) 5-7 gün süreyle günde 2 kez 400-500 mg verilir ya da (iii) tek doz halinde 2 g metronidazol verilir. Her üç tedavi rejiminin de aynı derecede etkili olduğu ve yaklaşık % 90 oranında tam şifa sağladığı bildirilmiştir. Daha pratik ve daha ucuz olması nedeniyle üçüncü yaklaşım tercih edilir. Beşyüz mg'lık ovülleri varsa da sistemik tedavi başarılı olduğundan kullanılmasına genellikle gerek yoktur. Vajinal trikomoniyazisli kadınların eşlerinin % 30 kadarında urojenital kanalda trikomonas yerleştiği bulunmuştur; bu nedenle kadında re–infeksiyonu önlemek için, onun tedavisi sırasında **eşine de** günde 3 kez 250 mg metronidazol 7 gün süre ile verilir; bunun yerine 2 gr'lık tek dozun da etkili olduğu bulunmuştur. Gebe hastalarda metronidazol tedavisi ilk trimestrin sonuna ertelenmelidir. **Gardneralla vaginalis'e bağlı vajinitte,** günde 2 kez ağızdan 500 mg dozunda 7 gün süre ile kullanılır. Jiardiyaziste erişkinlerde ya 3 gün günde 2 g veya 5 gün süreyle günde 3 kez 400 mg ya da 7-10 gün süreyle günde 2 kez 500 mg ağızdan verilir. Çocuklarda 3 günlük tedavi yapılır; günlük doz 1-3 yaş arası 500 mg, 3-7 yaşlarda 600-

* Fransızca bir sözcük olan "kür", tıpta iki farklı anlamda kullanılır; bir anlamı tedavi rejimi (veya programı), diğeri ise radikal tedavi (tam şifa)'dır. Burada birinci anlamında kullanılmıştır.

800 mg ve 7 yaşın üstünde 1 g'dır. 10 yaşın üstünde erişkinlerdeki gibi tedavi yapılır.

Gebe kadınlarda, trikomoniyazis'in tedavisi için geniş ölçüde kullanılmış fötusta zararlı bir etkisi gözlenmemiştir. (Peterson ve diğ., 1966). Ancak gebelerde ve emzirenlerde ihtiyatlı kullanılmalıdır. Yan tesirleri 23. Konuda belirtilmiştir.

Ornidazol ve tinidazol

Metronidazol gibi nitroimidazol türevidirler. İnvazif nitelikteki amibiyazis olgunlarında güçlü etkinlik gösterirler. Kimyasal yapılarının özelliği nedeniyle metronidazoldan daha lipofiliktirler ve karaciğerde enzimatik inaktivasyonları daha yavaştır.

Mide–barsak kanalından çabuk ve tam absorbe edilirler; kanda aynı dozdaki metronidazolun yaptığına oranla daha yüksek konsantrasyon oluştururlar.

Kullanılış yerleri metonidazolunkilerle aynıdır. **Ornidazol** barsak amibiyazisi ve jiardiyaziste erişkinlere ağızdan günde iki kez 500 mg dozunda verilir ve 5–10 gün devam edilir. Karaciğer amibiyazisinde ve ağır amipli dizanteride i.v. infüzyonla başlangıçta 0.5–1 g, sonra 12 saatte bir 0.5 g, 3–6 gün verilir. Çocuk dozu 1 yaşından küçüklerde erişkin dozunun 1/4'ü, 1–6 yaş arasındakilerde 1/2'si ve 7–12 yaş arasındakilerde 3/4'ü dür. Trikomoniyaziste genellikle, ağızdan 1 veya 1.5 g'lık tez doz ile birlikte 0.5 g intravajinal uygulanır. Beş gün, günde 1 g olarak da verilebilir. **Tinidazol** barsak amibiyazisinde günde ağızdan 2 g, üç gün süreyle verilir; karaciğer amibiyazisinde 5 gün süre ile günde 1.5–2 g verilir. Çocuk dozu günde 50–60 mg/kg'dır. Trikomoniyaziste ve jiardiyaziste günde 2 kez 150 mg yedi gün süre ile kullanılır. Yan tesirleri metronidazolunkilere benzer.

Seknidazol: En uzun etki süreli nitroimidazol türevidir. Mide–barsak kanalından kısmen ve hızlı bir şekilde absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü, metronidazolunkinin yaklaşık iki katı kadardır. Anaerobik infeksiyonların tedavisinde kullanılmaz; **sadece antiprotozoal olarak** amibiyazis, jiardiyazis ve trikomoniyazisin tedavisinde ve tek doz kullanılır. Diğer özelliklerine Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 320).

2. KLOROKİN FOSFAT

Sıtma tedavisinde kullanılan 4–aminokinolin türevi ilaçtır. Protozoonlarda DNA'ya, baz çiftleri arasında kovalent bağlanarak (intercalation) DNA'nın kalıp (template) fonksiyonunu bozar ve hücrenin ölümüne neden olur. İn vitro olarak amibisid etkisi emetin'inkinden çok düşüktür. Ancak bu ilacın **karaciğerde,** plazmadaki konsantrasyonunun 200–700 katına varan bir konsantrasyonda **toplanması** nedeniyle **amibik hepatit ve abse olgularında tedavi** değeri emetininkine eşittir. Eliminasyon yarılanma ömrü uzun (6–7 gün) olduğundan böbrek ve akciğerler gibi diğer organlarda da birikir ve başlangıçta yükleme dozunda verilmesi gerekir.

TABLO 30.1

Amibiyazisin türüne göre antiamibik ilaçların etkililik dereceleri[1]

İlaç	Portörler (kist çıkaranlar)	Barsak (Kolon) amibiyazisi	Kolon-dışı amibiyazisi
Metronidazol ve diğer nitroimidazollar	±	++	++
Klorokin fosfat	—	—	++
Halojenli 5–hidroksikinolinler	+	±	—
Diloksanid	++	—	—
Emetin ve dehidroemetin	±	++	++
Arsenik bileşikler	+	±	—

1. + + : Güçlü etki. + : Orta derecede etki. ±: Zayıf etki (uygulama yönünden yetersiz). — : Etkisiz.

Buna karşılık tedavi dozlarında ağızdan alındığında, kalın barbak mukozasındaki konsantrasyonu düşüktür; ince barsaklardan tam olarak absorbe edildiğinden kolon lumenine erişemez ve **kolonik amibiyaziste tedavi değeri yoktur.**

Klorokin fosfat **karaciğer amibiyazisinde** ilk 2 gün ağızdan günde 2 kez 500 mg dozunda verilir; bunun ardından günde iki kez 250 mg dozunda verilerek tedaviye **14–21 gün devam edilir.** Karaciğer amibiyazisinin tedavisinden başka, tanısında da yararlı olabilir. Şüpheli olgularda karaciğer belirtileri, amibiyazisten ileri geliyorlarsa klorokin tedavisine başlandıktan sonra çabucak düzelir. Klorokin'in yan tesirlerinden antimalaryal ilaçlar konusunda sözedilmiştir (bkz. 31. Konu).

3. DİLOKSANİD FUROAT

Dikloroasetanilid türevidir; yapısı bakımından kloramfenikol'a benzer. Diloksanid, furoat esteri şeklinde kullanılır. Etki mekanizmasının kloramfenikolun yaptığına benzer şekilde ribozomlarda protein sentezini bozmak suretiyle olduğu sanılmaktadır. **Direkt etkili** güçlü bir **luminal amibisid**dir.

Mide–barsak kanalından az absorbe edilir. Bu nedenle ağızdan alınan dozun büyük kısmı kolon lumenine ulaşır. Orada diloksanid (aktif öğe) ve furoik aside hidroliz edilerek etkinlik kazanır. Feçesinde kist ve trofozoit çıkaran **semptomsuz olgularda tek başına,** lumendeki amipleri yok etmek için kullanılır. Semptomsuz olguların % 90–95'inde eradikasyon sağladığı bildirilmiştir. Barsak amibiyazisinde (amipli dizanteride) ve barsak–dışı sistemik amibiyaziste tek başma etkisizdir. Akut amipli dizanteride metronidazol ve benzeri bir ilaçla yapılan temel tedaviye yardımcı olarak ve kronik amibiyaziste kullanılır. Ağızdan 500 mg dozunda günde 3 kez **on gün süre** ile kullanılır. Çocuk dozu 20 mg/kg/gün'dür; üç kezde verilir. Türkiyede pazarlanmamıştır. Ciddi bir yan tesiri bildirilmemiştir; bazen flatulans gibi hafif gastrointestinal bozukluklar ve ciltte döküntüler yapar.

II. Çeşitli Antiprotozoal İlaçlar

E. histolytica ve 31. Konuda değinilecek olan sıtma etkeni **Plasmodium**'lardan başka diğer birçok protozoon da insanda sistemik veya lokal infeksiyon yaparlar. Bunlardan hastalık etkeni olarak önemli olanlar arkadaki sayfada gösterilmişlerdir.

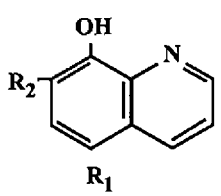
Söz konusu infeksiyonlarda kullanılan ilaçlardan bir kısmı, antiamibik ilaçlar (metronidazol ve benzerleri), antimalaryal ilaçlar (mepakrin, klorokin fosfat ve pirimetamin), sulfonamidler, bazı antibiyotikler (tetrasiklinler ve spiramisin) ve jiardiyaziste kullanılan mepakrin ve furazolidondur. Bu ilaçlara ilgili bölümlerde değinilmiştir. **Bunlar dışında kalan diğer antiprotozoal ilaçlar** aşağıda gösterilmiştir. Yukarıda sayılan protozoon infeksiyonlarında tercih edilen **ilaçlar ve dozlamları** Tablo 30.3'te belirtilmiştir.

1. Halojenli 8-hidroksikinolinler: Artık sistemik yoldan antiprotozoal ilaç olarak kullanılmazlar. Eskiden ağızdan verilerek barsak amibiyazisi, Giardia lamblia ve Balantidium coli infeksiyonlarında kullanılmışlardır. Yüksek dozda ciddi nörotoksik etki (optik atrofi gibi) potansiyeline sahip olmaları, ilaç olarak değerlerini azaltmıştır. Trikomonas vajinitine karşı lokal olarak ve ayrıca antibakteriyel etkileri nedeniyle antiseptik olarak kullanılırlar. Kimyasal yapıları Şekil 30.1'de gösterilmiştir.

İyodoklorhidroksikin (kliokinol): Klorlu ve iyotlu 8–hidroksikinolin türevidir. Aşağı yukarı % 40 oranında iyot içerir. Mide–barsak kanalından görece fazla (yaklaşık % 25) absorbe edilir; halojenli oksikinolinler içinde en çok absorbe edilen ilaçtır.

Akrodermatitis enteropatika tedavisinde olduğu gibi yüksek dozda ve uzun süre ağızdan verildiğinde optik atrofi yaptığı bildirilmiştir. Ayrıca Japonya'da görece sık bir şekilde optik nörit (bunun sonucu körlük) ve myelit yaptığı da bildirilmiştir. Bu sendroma **subakut myelo–optik nöropati (SMON)** adı verilir. Türkiye'de oral müstahzarlarının ruhsatı iptal edilmiştir. Zayıf antibakteriyel ve antifungal etkinliği nedeniyle **cilt antiseptiği olarak** solüsyon, krem ve merhem şeklinde kullanılabilir; bazı preparatları bir glukokortikoid de içerir.

İyodokinol (diiyodohidroksikin): Molekülünde iki iyod atomu bulunduğu için iyod içeriği yüksektir (% 64), klor içermez. Farmakolojik özellikleri bundan önceki ilaca benzer. Mide–barsak kanalından daha az absorbe edilir; absorpsiyon oranı % 5 kadardır. Eskiden amibiyaziste kullanılmıştır. Günümüzde **Trichomonas vajinit**inde sistemik metronidazol tedavisine yardımcı olarak trikomonosid etkisi nedeniyle ve vajinanın mantar ve özgül olmayan bakteriyel infeksiyonlarında genel antiseptik etkisi nedeniyle vajina içine uygulanarak lokal kullanılır.



R_1	R_2	İLAÇ
Cl	İ	İyodoklorhidroksikin
İ	İ	Diyodohidroksikin

Şekil 30.1. Halojenli hidroksikinolin türevlerinin kimyasal yapıları.

Yukarıda belirtilen vajina infeksiyonlarında 100 mg'lık vajinal tablet şeklinde vajinaya yerleştirilir. Gece yatarken bir kezde 2 tablet veya her gün sabah ve akşam birer tablet şeklinde konulur. Antiprotozoal etkisi ile ilgili olmayan bir kullanılış yeri, çocuklarda **akrodermatitis enteropatika**'nın tedavisidir; halojenli hidroksikinolinlerin bu indikasyondaki başarısı barsakta çinko absorpsiyonunun artırmalarına bağlıdır.

İyodokinol'un iyodizm (kronik iyod zehirlenmesi) yapma potansiyeli diğer halojenli hidroksikinolinlere göre daha yüksektir. Yüksek dozlarda uzun süre (aylarca) kullanılırsa optik sinir atrofisi ve görme kaybı yapabilir. Türkiyede pazarlanmamıştır.

Klorkinaldol: İyod içermiyen klorlu 8–hidroksikinolin türevidir; zayıf antibakteriyel ve fungistatik etkinlik gösterir. **Cilt antiseptiği** olarak kullanılır. (bkz. 35. Konu)

2. 5–Değerli organik antimon bileşikleri: Organik antimon bileşiklerinden 5–değerli olanlar in vivo koşullarda güçlü **layşmanisid** etki gösterirler. İn vitro durumda etkinlikleri çok düşüktür. Memeli hücrelerinde 3–değerli antimon türevlerine dönüşmek suretiyle hücre içindeki parazite karşı etkinlik kazandıkları sanılmaktadır. Üç değerli antimon türevi ilaçların da layşmanisid etkinliği vardır, fakat daha toksik olduklarından Leishmania infeksiyonlarında doğrudan kullanılmazlar; Bunlar güçlü şistozomisid etkileri nedeniyle Schistosoma infeksiyonlarının tedavisinde re kullanılmışlardır; fakat prazikuantelin çıkmasıyla önemlerini kaybetmişlerdir (bkz. 32. Konu). Beş–değerli antimon bileşikleri belirgin bir şistozomisid etkinlik göstermezler. Organik antimon bileşiklerinin moleküler yapıları tam olarak aydınlatılmamıştır; nisbeten stabil–olmayan bileşiklerdir. Bu nedenle zamanla müstahzarların bileşimi değişebilir. Leishmania'ların ilaca karşı duyarlığı coğrafi bölgeye göre farklılık gösterebilir. Hastaların bu bileşiklere dayancı da oldukça fazla değişkenlik gösterebilmektedir.

Organik antimon bileşiklerinin layşmanisid etkilerinin mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu bileşikler, kısmen sulfhidril (–SH gruplarına) bağlanmak suretiyle çeşitli enzimleri inhibe ederler. **Glikoliz**de hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan ve sentezi **fosfofruktokinaz enzimi** tarafından katalize edilen **fruktoz–6–fosfatın, fruktoz –1, 6– difosfata dönüşümünü inhibe ederler.** Glikolizin diğer basamaklarındaki enzimleri de inhibe edebilirler. Parazitin ribozomlarında protein sentezini bozabilirler.

Sözkonusu ilaçlar mide–barsak kanalı mukozasını aşırı derecede tahriş ettikleri için güçlü kusturucu etki gösterirler, bu nedenle ağız yolundan verilemezler. Beş değerli organik antimon bileşiklerinin toksik etkileri, üç değerli olanlarınkinden nitelik yönünden fark göstermez. Her iki tür antimon bileşiği de **kardiyotoksik etki** ve diğer bazı **ciddi toksik etkiler** yapar.

Meglumin antimonyat (Glucantime): Meglumin antimonyat Leishmania tropica'nın yaptığı **cilt layşmanyazisinin (Doğu çıbanının)** ve **viseral laymanyazisin (kala azar hastalığının)** tedavisinde aşağıda belirtilen sodyum stiboglukonat ile birlikte en tercih edilen ilaçtır.

Layşmanyazis tedavisinde günde bir kez 60–70 mg/kg (maksimum 6 g) dozunda i.m. injekte edilir. Tedavi süresi mutad olarak **12–15 gündür. Akdeniz çevresindeki ülkelerde** Leishmania'ların antimon bileşiklerine karşı görece rezistan oldukları bildirildiğinden tedavi süresi bölgesel duruma göre daha uzun olabilir. Hastanın dayancını anlayabilmek için birinci dozun ikiye bölünerek iki günde verilmesi tavsiye edilir. İlk kür (tedavi rejimi) başarısız bulunmuşsa 4–6 hafta sonra ikinci bir kür yapılır. Akdeniz çevresindeki ülkelerde kala–azar tedavisinin tam şifa ile sonuçlanması için üç kür yapmak gerektiği bildirilmiştir. Bu durum bundan sonraki ilaçla tedavi için de geçerlidir.

Sodyum stiboglukonat (Pentostam): Yaklaşık 1/3 oranında antimon içeren bir bileşiktir. Bundan önceki ilacın kullanıldığı indikasyonlarda kullanılır. Layşmanyazis olgularında günde 600 mg dozunda i.m. veya yavaş i.v. olarak injekte edilir. Bu uygulamaya 6–10 gün devam edilir. Cilt layşmanyazisinde % 33'lük steril solüsyonundan 1–2 ml cilt lezyonunun yakın çevresine infiltre edilerek lokal uygulama da yapılabilir. Ciltte bir veya birkaç lezyon varsa bu şekilde veya diğer şekillerde (bkz. Tablo 30.3) yapılan lokal tedavi ile yetinilebilir; sistemik uygulama yapılmayabilir.

3. Pentamidin izetionat (Lomidine): Diamidin türevi bir antiprotozoal ilaçtır. Yapıca, antifungal bir ilaç olan **hidroksistilbamidin**'e (bkz. 26. Konu) benzer. Leishmania donovani, Pneumocystis carinii ve Trypanosoma gambiense ve rhodesiense'ye karşı güçlü öldürücü etki yapar; diğer bir Trypanosoma türü olan T. cruzi'ye karşı etkisizdir. **Viseral layşmanyazis (kala azar hastalığı), Afrika tripanozomiyazisi ve P. carinii pnömonisinde,** daha etkili veya daha az toksik olan diğer ilaçların (ilk ikisinde etkili antimon bileşikleri ve sonuncuda etkili ko–trimoksazol gibi ilaçların) **alternatifi olarak** kullanılır. Duyarlı prozoonlarda, kinetoplast DNA'sının replikasyonunu ve glikoliz'i bozmak suretiyle **öldürücü etki** oluşturduğu sanılmaktadır. Trypanosoma'ların bu ilacı aktif transportla ortamdan aldıkları ve sitoplazmalarında yaklaşık **1500 kez konsantre ettikleri** saptanmıştır. Öldürücü etkisi Leishmania'larda çabuk, Trypanosoma'larda ise geç başlar.

Protozoon[1]	Yerleşme yeri	Hastalık
Trichomonas vaginalis	Her iki sekste jenitoüriner kanal (özellikle kadınlarda vajina)	Trikomoniyazis
Giardia lamblia	İnce barsak	Jiardiyazis (lambliyazis)
Balantidium coli	Kalın barsak	Barsak balantidiyazisi
Leishmania donovani	Retiküloendoteliyal sistem (özellikle dalak ve karaciğer)	Viseral layşmanyazis (Kala azar hastalığı)
Leishmania tropica	Cilt	Cilt layşmanyazisi (Doğu çıbanı, Halep çıbanı)
Toxoplasma gondii	Dissemine ve SSS	Toksoplazmozis
Pneumocystis carinii	Akciğer	P. carinii pnömonisi
Trypanosoma brucei var. gambiense ve rhodesiense	Dissemine	Afrika tripanozomiyazisi (Afrika uyku hastalığı)
Trypanosoma cruzi	Dissemine	Güney Amerika tripanozomiyazisi (Chagas hastalığı)

1. Bu protozoon infeksiyonlarından son ikisi Türkiye'de görülmez.

Mide–barsak kanalından yetersiz derecede absorbe edilir; bu nedenle sadece parenteral kullanılır. Karaciğer, dalak, böbrekler ve adrenal bezi tarafından dolaşımdan çabuk bir şekilde alınıp biriktirilir. Bu yerlerden salıverilmesi yavaştır. SSS'ne çok az geçer; plasentadan kolay geçer.

Yukarıda belirtilen kullanılma yerlerinde, genellikle **12 dozluk bir uygulama,** tam şifa sağlar. Dozları hastalığın türüne göre her gün veya 1–2 gün ara ile **sadece i.m. injeksiyonla** uygulanır. Ampul içeriği steril suda çözüldükten sonra bekletilmeden injekte edilmelidir. Dozlamı Tablo 30.3'te gösterilmiştir. AİDS'li hastaları, bu hastalığın öldürücü bir komplikasyonu olan P. carinii infeksiyonundan korumak için inhalasyon yoluyla lokal uygulanan **aerosol (nebülizör) şekli** de vardır.

İnjeksiyon yerinde ağrı yapar. Belirgin nefrotoksik etkisi vardır; daha az derecede olmak üzere hepatotoksik etki de gösterir.

4. Amfoterisin B ve ketokonazol: Antifungal olarak kullanılan ilaçlardır (bkz. 26. Konu). Amfoterisin tek başına uygulanan antimon bileşiğine yanıt vermeyen viseral layşmanyazis olgularında onunla birlikte ya da ondan sonra kullanılır. Günde 1-3 mg/kg dozunda i.v. infüzyonla verilerek 10-21 günlük tedavi yapılır (kümülatif dozun 21-30 mg/kg olması hedeflenir). Lipozomal şekli tercih edilir (bkz. 26. Konu). Ketokonazolun ağızdan günde 400 mg dozunda 4–6 hafta verilmesi ile cilt layşmanyazisinde düzelme yaptığı bildirilmiştir.

5. Atovakuon: Mitokondriyel elektron transportunda önemli rol oynayan **ubikinon'un antimetaboliti** olan yeni bir ilaçtır; hidroksinaftokinon türevidir. Çok fazla lipofilik olup suda çözünürlüğü düşük olduğundan mide–barsak kanalından absorpsiyonu az ve değişkendir; yağlı besinlerle artırılır. Plazma proteinlerine % 99'dan fazla bağlanır; diğer bazı ilaçları bağlanma yerinden kovarak istenmeyen etkileşmeler yapabilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 2–3 gündür.

Duyarlı protozoonlarda mitokondriyel elektron transportunu inhibe ederek ATP ve pirimidin sentezini bozar. Halen **AİDS hastalarında** ortaya çıkan hafif ve orta şiddetteki **oportünistik Pneumocystis carinii infeksiyonlarında,** daha etkili olan ko–trimoksazolun **alternatifi** olarak kullanılır; ağır infeksiyonlarda veya profilaksi için tav-

siye edilmez. Günde 2 kez ağızdan 750 mg dozunda verilerek 3 haftalık kür yapılır; tok karna alınır. Toxoplasma gondii infeksiyonlarında denenmektedir. En sık görülen yan tesirleri ciltte makülopapüler döküntüler, bulantı–kusma, diyare, ateş ve başağrısıdır. Karaciğeri bozabilir. Gebelerde ve çocuklarda güvenliliği halen belli değildir.

6. Trimetreksat: Yapıca, bir kanser ilacı olan metotreksat'a benzer. Güçlü bir **dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür.** Kemik iligi üzerinde güçlü süpresif etki yaptığı için birlikte mutlaka **kalsiyum folinat** verilerek kullanılır. AİDS'li hastalarda gelişen **Pneumocystis infeksiyonu**, ko–trimoksazol veya pentamidin izetionata yanıt vermiyorsa ya da hasta

TABLO 30.2

Bazı patojen protozoon infeksiyonlarında kullanılan ilaçlar ve olağan dozlamları[1,2]

Etken	Birinci ilaç	Alternatif ilaç
Trichomonas vaginalis	Metronidazol 5 mg/kg (maks 250 mg) po x 7 gün veya 2 g'lık tek doz po	
Giardia lamblia	Mepakrin (kinakrin) 2 mg/kg (maks 100 mg) po tid x 5 gün (yemekten sonra) (Türkiye'de bulunmaz onun için alternatif ilaç kullanılır)	Metronidazol 5 mg/kg (maks 250 mg) po tid x 5 gün Furazolidon 1.25 mg/kg (maks 100 mg) po qid x 7–10 gün
Balantidium coli	Tetrasiklin 10 mg/kg (maks 500 mg) po qid x 10 gün	Diiyodohidroksikin 13 mg/kg (maks 650 mg) po tid x 20 gün Metronidazol 12–16 mg/kg (maks 750 mg) po tid x 10 gün
Leishmania donovani	Meglumin antimonyat[3] 20 mg/kg/gün (maks 800 mg/gün) im x 20 gün (yinelenebilir) veya Sodyum stiboglukonat[3] 20 mg/kg/gün (maks 800 mg/gün) im veya iv x 20 gün (yinelenebilir)	Pentamidin 2–4 mg/kg/gün im x 12–15 doz (hergün veya 1–2 gün ara ile)
Leishmania tropica	L. donovani için olduğu gibi	Lokal tedavi (eğer lezyon tek veya az sayıda ise ilk tedavi olarak yapılır)[4]
Toxoplasma gondii	Pirimetamin[5] 1 mg/kg/gün (maks 25 mg/gün) po tek doz x 3–4 hafta (ilk 3 gün 2 mg/kg, maks 100 mg) + Kısa etkili sulfonamidler (sulfapirimidinler gibi) 100–200 mg/kg/gün (maks 4–6 g/gün) po x 3–4 hafta	Spiramisin 50–100 mg/kg/gün (maks 4 g/gün) po x 3–4 hafta
Pneumocystis carinii	Ko–trimoksazol (trimetoprim 5 mg/kg + sulfametoksazol 25 mg/kg) po qid x 14 gün[6]	Atovakuon 750 mg po bidx 21 gün Pentamidin izetionat 4 mg/kg/gün im x 12–14 gün.

1. Dozlar mg/kg olarak gösterilmiştir ve çocuklar için de geçerlidir. Bu şekilde gösterilen dozun yanında parantez içinde maksimum (maks) doz gösterilmişse, bu, en yüksek erişkin dozunu ifade eder. Çocuk dozu erişkin dozunu geçemez. Bu tablodaki indikasyonlarda metronidazol yerine ornidazol, tinidazol ve seknidazol da kullanılabilir.
2. Dozlamla ilgili kısaltmaların anlamı: po, ağızdan (per oral); bid, günde 2 kez (bis in die); tid, günde 3 kez (ter in die); qid, günde 4 kez (quarter in die).
3. Dozlar elementel antimon eşdeğeri olarak verilmiştir. Akdeniz bölgesi ülkelerindeki kala azar olgularında kürün üç kez tekrarlanması tavsiye edilir.
4. Cilt layşmanyazisinde **lokal tedavi** esas itibariyle aşağıdaki şekillerde yapılır: (i) Birinci tercih olarak belirtilen ilaçların uygun konsantrasyondaki injeksiyonluk solüsyonlarının cilt lezyonunun yakın çevresinde ciltaltma infiltrasyonu. (ii) Lokal uygulanan kızıl-ötesi veya X– ışını ile ışınlama tedavisi veya CO_2 karı ile dondurma. (iii) %10–20'lik steril mepakrin solüsyonunun (i)'de olduğu gibi lokal injeksiyonu. (iv) L. tropica minor'a bağlı infeksiyonda lezyon üzerine 10–12 gün boyunca toplam 20–32 saat süre ile 39–42 °C sıcaklık uygulanması da düzelme sağlayabilir.
5. Çocuklarda pirimetamin ilk üç gün yüksek dozda verilerek yükleme yapılır; bunun için her gün 2 mg/kg (maks 25 mg/gün) uygulanır.
6. AİDS hastalarında gelişen infeksiyonlarda i.v. verilebilir ve daha uzun süre uygulama yapılması gerekebilir. Ko–trimoksazola ve pentamidin'e aşırıduyarlık veya rezistans gösteren AİDS'li olgularda bunlar yerine **trimetreksat,** kalsiyum folinat ile birlikte kullanılabilir. Diğer bir alternatif dapson + trimetoprim kombinasyonudur. Pentamidin'in aerosol şekli profilaksi için kullanılmaktadır.

bu ilaçlara **dayanamıyorsa, onlar yerine** trimetreksat günde 45 mg/m^2 dozunda i.v. infüzyonla 21 gün verilir; bu süre içinde kemik iliğini korumak için 6 saatte bir ağızdan veya yavaş i.v. infeksiyonla 20 mg/m^2 kalsiyum folinat verilir ve trimetreksat kesildikten sonra 3 gün daha sürdürülür. İki ilaç arasında farmasötik geçimsizlik vardır.

7. **Diğerleri:** Pirimetamin (bkz. 31. Konu), toksoplazmozisin tedavisinde kullanılır. Üç değerli arsenik bileşiği olan **melarsaprol** (arsobal), onun beş değerli benzeri olan **triparsamid,** ornitin türevi bir geri-dönüşsüz ornitin dekarboksilaz inhibitörü olan **eflornitin** ve tripan mavisi türevi olan **suramin** (Germanin), **Afrika tripanozomiyazisinin tedavisinde** kullanılır; sonuncu ilaç profilaksi için de yararlıdır. Bir nitrofuran türevi olan **nifurtimoks** (Lampit) Güney Amerika tripanozomiyazisinin (Chagas hastalığının) ve Leishmania braziliensis'in yaptığı mükokütanöz layşmanyazisin tedavisi için kullanılır. Bu ilaçların farmakolojik özelliklerine Kitabın 3. Baskısının 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 806-7). L. braziliensis'e karşı, bir antifungal ilaç olan amfoterisin B de etkilidir. **Mepakrin**'in jiardiyaziste kullanılışına **Tablo 30.2**'de değinilmiştir; bu ilaç bir zamanlar antimalaryal ilaç olarak kullanılmıştır (bkz. 31. Konu). Ayrıca diskoid lupus eritematozus'a karşı da kullanılır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

ANTİAMİBİK İLAÇLAR

a) **Metronidazol, tinidazol ve ordinazol müstahzarları:**
   - Bak: 23. Konunun sonu.

b) **Seknidazol müstahzarları:**
   - Flagentyl Tablet (Eczacıbaşı): 500 mg seknidazol, 4 tablet/kutu.

c) **Klorokin fosfat müstahzarları**
   - Kutlu Tablet (Keymen): 250 mg klorokin fosfat, 10 tablet/kutu.

d) **İyodoklorhidroksikin (kliokinol) müstahzarları:**
   - Türkiye'de oral müstahzarları piyasadan kaldırılmıştır.

e) **Diloksanid furoat müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

f) **Tetrasiklin müstahzarları:**
   - Bak.: 20. Konunun sonu.

DİĞER ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR

a) **Meglumin antimonyat müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

b) **Pentamidin izetionat müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

c) **Mepakrin hidroklorür müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

d) **Pirimetamin müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

e) **Sulfadiazin ve trisulfapirimidin müstahzarları:**
   - Bak.: 25. Konunun sonu.

f) **Ko-trimoksazol müstahzarları:**
   - Bak.: 25. Konunun sonu.

g) **Spiramisin müstahzarları:**
   - Bak. 23. Konunun sonu.

31. Konu
ANTİMALARYAL İLAÇLAR

Giriş • Plasmodium'ların Yaşam Siklusu • İlaçların Etki Yerleri ve Etki Yerlerine Göre Sınıflandırılması • Sıtmada Temel Tedavi ve Profilaksi Yaklaşımları • Kozal (nedene dönük) profilaksi • Süpresif tedavi (profilaksi) • Radikal tedavi • Antigametositik tedavi • Antimalaryal İlaçların Etki Mekanizmaları • Klorokin fosfat • Hidroksiklorokin sülfat • 2. Kinin • 3. Primakin • 4. Pirimetamin ve Fansidar • 5. Sulfonamidler ve Sulfonlar •6. Proguanil ve Malarone • 7. Artemeter ve lumefantrin kombinasyonu • 8. Meflokin • 9. Doksisiklin ve klindamisin • 10. Artemisin ve Türevleri • Müstahzar Örnekleri •

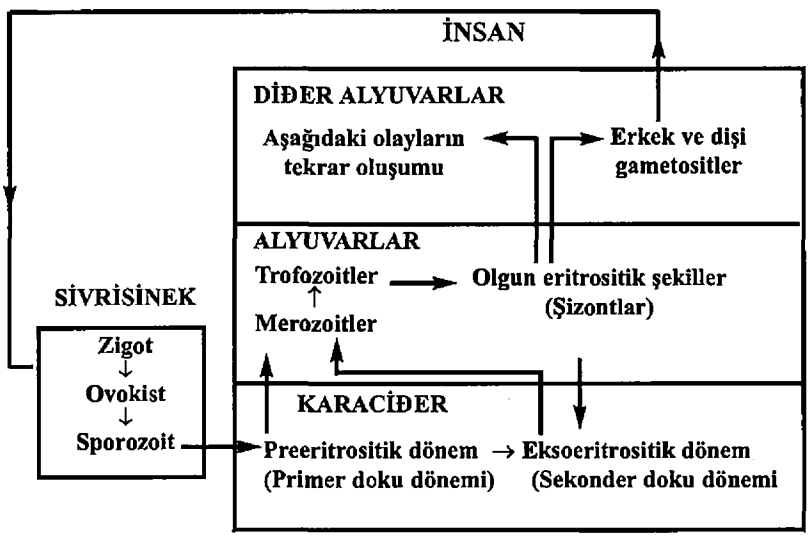
Sıtma (malarya), Plasmodium türü protozoonlar tarafından meydana getirilen ve nöbet şeklinde rekurent ateş yükselmesi ile kendini gösteren bir infeksiyon hastalığıdır. Malarya, re–infeksiyona karşı etkin bir koruyucu immünite sağlamaz. Bunda plasmodyumların antijenik polimofizminin katkısı vardır. Ancak malaryalı bölgelerde uzun süre yaşayanlarda malarya parazitine karşı kısmi ve yetersiz bir immünite gelişebilir.

Hastalığın yayılmasında **anofel türü sivrisinekler** rol oynarlar; ayrıca **kan transfüzyonu ve kirli şırıngalarla** injeksiyon yapılmasıyla hastalığın aktarıldığı bilinmektedir.

İnsanda **infeksiyon yapan türler**: (i) P. vivax, (ii) P. falciparum, (iii) P. malariae ve (iv) P. ovale'dir. P. falciparum'un yaptığı sıtma, **malign sıtma** diye de adlandırılır. Diğer üçünün yaptığı sıtmaya ise **selim sıtma** denilir; bunlardan en fazla görüleni P. vivax'tır ve diğer ikisine bağlı sıtma genelde seyrek görülür. Plasmodyum türleri içinde ülkemizde en yaygın olan parazit P. vivax'tır; 1967 yılında, mevcut olguların % 97.5'inin etkenini teşkil etmiştir. Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığının sıtma tedavi şeması P. vivax sıtmasına yöneliktir (Tablo 31.1). Güneydoğu illerimizde az sayıda P. falciparum'a bağlı sıtma olguları saptanmıştır. P. malariae sıtması ise çok nadir görülmektedir (1967'de sadece 3 olgu görülmüştür). P. ovale'nin Türkiye'de bulunmadığı bildirilmiştir (Adana Sıtma Enstitüsü Neşriyatı, no. 17, 1968). P. ovale dünyada nadir rastlanan bir parazit türüdür. Türkiyede yakın zamanlarda 30.000 kadar sıtmalı olduğu kestirilmiştir. Bu sayı 1970'lerde 150.000'e kadar çıkmıştır. Türkiyenin büyük bir kısmında sıtma riski çok düşüktür; Çukurova, Side ve Güneydoğu Anadoluda Marttan Kasıma kadar risk artar, ancak gene de düşük sayılır (Kayaalp, 2005).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1999 sonunda yayımlanan bir yayınına göre o zamanki Avrupa Birliği ülkelerinde sıtma eradike edilmiş durumdadır. Örgütün Avrupa Bölgesi alanına giren Türkiye ve eski Sovyetler Birliği cumhuriyetleri olan Azerbaycan ve Tacikistanda büyük ve Ermenistan ile Türkmenistanda küçük çapta epidemiler son yıllarda meydana gelmiştir (WHO Drug Information, 1999). Bu bölgede 1997'de 77985 olgu bildirilmiştir. Bunların neredeyse tümü P.vivax'a bağlıdır. Tacikistanda az sayıda P. falciparum sıtması vardır. **Dünyada** halen 200 milyon sıtmalı olduğu ve her yıl, çoğu 5 yaşından aşağı çocuklar olmak üzere, yaklaşık 2 milyon kişinin sıtmadan öldüğü bildirilmiştir. Sıtma esas itibariyle dünyanın tropik ve subtropik bölgelerinde yerleşmiştir.

Plasmodium türleri arasında en fazla komplikasyon ve ölüm riski gösteren **P. falciparum'**dur. Bu tür, görece sık bir şekilde klorokine ve diğer bazı ilaçlara rezistans göstermesi nedeniyle de sorun oluşturur. Klorokine–rezistan P. falciparum halen Güneydoğu Asya ve Güney Amerikaya yerleşmiş durumdadır ve son zamanlarda Afrikada Ken-



Şekil 31.1. Plasmodium parazitlerinin yaşam siklusu.

ya ve Tanzania'dan doğru batı yönünden yayılma göstermiştir; Ortadoğuda da bulunur.

Plasmodium'ların yaşam siklusu

Anofel türü dişi sivrisinekler sıtmalı bir hastayı soktukları zaman emdikleri kan içinde bulunan erkek ve dişi plasmodium **gametositlerini** alırlar ve infeksiyonun sağlam kimselere aktarılmasında aracı (vektör) rolü oynarlar. **Anofel'in barsağında** erkek ve dişi gametositler birleşirler, oluşan zigot barsak çeperindeki hücrelere girerek **ovokist** haline dönüşür. Ovokist bölünerek **sporozoit** adı verilen infektif şekilleri oluşturur. Sporozoitler sivrisineğin tükrük bezlerine yerleşirler. **Sivrisinek insanı soktuğu zaman,** sporozoitler kapillerden dolaşan kan içine girme olanağını bulurlar.

İnsanda sporozoitler önce alyuvarlara değil, **karaciğer parenkim hücreleri** içine girerler ve orada gelişirler (Şekil 31.1). Bu, plasmodium'un yaşam siklusunun **pre–eritrositik doku dönemini** teşkil eder. Bu döneme **primer ekso–eritrositik dönem** ya da **primer (veya geçici) doku dönemi** adı verilir. Karaciğer hücreleri içinde sporozoitler aseksüel bölünme suretiyle çoğalırlar. Burada oluşan şekiller **merozoit** adını alır ve olgunlaşınca karaciğer hücrelerini parçalayarak kana dökülürler ve **eritrositlere girerler.** Primer doku döneminin anofel'in insanı sokuşundan itibaren devam süresi, Plasmodium türüne göre değişkenlik gösterir. Bir haftadan bir aya kadar değişebilir. P. falciparum hariç, diğer türlerin karaciğer hücrelerinden çıkan merozoitleri **infekte olmamış diğer karaciğer hücrelerine de girerler.**

Eritrositlere giren merozoitler, **trofozoit** denilen hücrelere dönüşürler; başlangıçta eritrosit içindeki tek trofozoit halka şeklinde görülür ve eritrosit içindeki bu ilk döneme **halka dönemi** adı verilebilir. Trofozoitler eritrositler içinde **aseksüel olarak çoğalırlar.** Karaciğer hücrelerinde de olduğu yukarda belirtilen bu şekildeki çoğalmaya **şizogoni** denilir. Şizogoni sonucu eritrositlerde oluşan parazite **şizont** adı verilir. Şizontlar belirli bir sayıya kadar çoğalınca içinde bulundukları eritrositi parçalarlar, **merozoit halinde kana dökülürler** ve yeni eritrositleri infekte ederler. Eritrositler içindeki gelişme ve bunun sonucu kana dökülme **belirli sürede** olur. Dökülme sırasında kana karışan hücre ürünleri ve yabancı proteinler üşüme ve titreme ile başlayan ateş yükselmesine neden olurlar. Buna **sıtma nöbeti** denilir. Sıtma nöbeti, P. malariae ile olan infeksiyonlarda yaklaşık olarak 72 saatte bir, P. vivax, P. falciparum ve P. ovale ile olan infeksiyonlarda 48 saatte bir tekrarlar. P. malariae'nin yaptığı sıtmada nöbet üç gün ara ile 1. ve 4. günlerde olduğundan buna **kuvartana sıtması** adı verilir. Parazitin diğer türlerinin yaptığı sıtmaya ise **tersiyana sıtması** adı verilir. En ciddi ve öldürücü sıtmayı P. falciparum yapar; bu nedenle onun yaptığı sıtmaya **malign tersiyana sıtması** denir. Sıtmanın klinik seyrini, Plasmodium'un türü yanında, kişinin sıtmaya karşı doğal immünitesinin derecesi önemli ölçüde etkiler. Ayrıca eritrositlerde glukoz–6–fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği ve hemoglobin bozuklukları, kişide sıtmaya karşı tolerans sağlar.

Alyuvarlarda bu olaylar olurken parazitin **karaciğerdeki doku dönemi, sekonder (devamlı) doku dönemi** şeklinde devam eder. Buna **sekonder ekso–eritrositik dönem** adı da verilir. **P. falciparum** primer doku döneminden sonra karaciğerden ayrılır ve sadece kanda eritrositik dönem ile devam edir.

P. falciparum ile olan infeksiyonlarda diğer türler ile olan infeksiyonlardan farklı olarak: (i) İleri derecede parazitemi vardır ve beyin gibi önemli organlara yerleşme nedeniyle **tehlikeli komplikasyonlar** sık oluşur. (ii) Primer doku dönemi çok kısadır ve **karaciğerde sekonder doku dönemi bulunmaz.** (iii) Tedavide kullanılan çeşitli ilaçların çoğuna özellikle sentetik ilaçlara karşı **çabuk rezistans gelişir.**

Sıtma nöbetinin meydana gelmesinde sıtma parazitleri tarafından makrofajların ve diğer bazı hücrelerin aktivasyonu sonucu salıverilen ve güçlü inflamatuvar sitokinler olan TNF–α (tümör nekroz faktörü–alfa), İL–1 ve İL–2 gibi hümoral faktörlerin rol oynadığı bulunmuştur.

İlaçların etki yerleri ve ona göre sınıflandırılması: Vücutta parazitin, normal yaşam siklusunun dönemlerini oluşturan ve yukarda açıklanan çeşitli şekilleri bulunduğundan, antimalaryal ilaçlar için çeşitli etki yerleri söz konusudur. Buna göre antimalaryal ilaçlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler:

1) Primer doku şizontosidleri: Bunlar infeksiyondan hemen sonra karaciğerde oluşan pre–eritrositik (primer) doku şizontlarını yok ederler ve kozal profilaksi için kullanılırlar (primakin ve proguanil gibi).

2) Kan şizontosidleri ("kemosüpresif"ler veya "klinik bakımdan **küratif gözüken" ilaçlar**): Bunlar eritrositler içindeki şizontları ve merozoitleri öldürerek **sıtmanın klinik semptomlarını baskılarlar** (süprese ederler); klinik kür veya baskılayıcı (süpresif) kür için kullanılırlar (kinin, klorokin, meflokin, pirimetamin, Fansidar, lumefantrinli artemeter ve doksisiklin gibi).

3) Sekonder doku şizontosidleri (radikal küratif ilaçlar): Bunlar P. vivax, P.malariae ve P. ovale'nin karaciğerde gelişen sekonder (ekso–eritrositik) doku şizontlarını öldürerek vücutta eradikasyon sağlarlar. Terminal profilaksi veya radikal tedavi için kullanılırlar (primakin gibi).

4) Gametositosidler: Kandaki erkek ve dişi gametosit hücreleri öldürerek sivrisineklerin infekte olmasını ve dolayısıyla sıtmanın yayılmasını önlerler (primakin gibi).

5) Sporontosidler: Sıtmalı insanın kanını emen sivrisineklerde zigotun sporozoitlere dönüşmesini ve sivrisinek vücudunda sporozoitlerin çoğalmasını önleyerek sıtmanın yayılmasını engellerler (proguanil ve pirimetamin gibi).

SITMADA TEMEL TEDAVİ VE PROFİLAKSİ YAKLAŞIMLARI

Sıtmaya karşı kullanılan ilaçların bundan önceki bölümde belirtilen özellikleri dikkate alınarak sıtmanın ilaçla tedavisinde aşağıda belirtilen **tedavi şekilleri veya yaklaşımları ayırt** edilir.

Kozal (nedene–dönük) profilaksi: Anofelden gelen sporozoitlerin ve pre–eritrositik parazitlerin yok edilmesini amaçlar. Primakin kozal profilaksi (özellikle falciparum malaryasında) sağlayabilir; ancak ciddi yan tesirlerinin oluşu bu bakımdan değerini azaltır. Proguanil ve pirimetamin, falciparum malaryasında başarılı bir kozal profilaksiye olanak verirler; fakat vivax malaryasında etkinlikleri düşüktür.

Baskılayıcı (süpresif) tedavi (profilaksi): Bu, eritrositik dönemdeki parazitlerin yok edilmesini amaçlayan tedavi şeklidir. Hastalığın nöbetlerini ortadan kaldırır. Kişi endemik bölgeye girmeden önce, veya girdikten sonra, fakat sivrisi–tarafından inokülasyondan önce ilaca başlanırsa klinik belirtilerin ortaya çıkmasını önler. Ancak, bu şekildeki tedavi ile **sekonder doku dönemindeki parazitler etkilenmediklerinden,** bunlar gelişmelerine devam ederler. İlaç kesilince belirli bir süre sonra doku dönemindeki parazitler tekrar eritrositlere geçerek nöbetleri yeniden başlatırlar. **Falciparum sıtmasında** karaciğerde sekonder doku dönemi genellikle olmadığından baskılayıcı tedavi, parazitin eradikasyonunu sağlayabilir.

Endemik bölgede yaşayanlarda re–infeksiyon kolayca meydana geldiğinden parazitin eradikasyonundan ziyade, baskılayıcı tedavi yapılarak **nöbetlerin önlenmesiyle yetinmek yaklaşımı** tercih edilir. Buna **klinik kür** adı verilir. Kişi endemik bölgeden ayrıldığı takdirde radikal tedavi yapılır. Bazen uzun süre, devamlı baskılayıcı tedavi yapılması, parazitin vücuttan eradikasyonuna neden olabilir; bu duruma **baskılayıcı kür** denilir. Bundan dolayı hasta sıtmalı bölgeyi terkettikten sonra hemen radikal tedaviye geçmek gerekmez, baskılayıcı tedaviyi birkaç ay daha devam ettirmek yoluna gidilebilir. Pirimetaminle yapılan baskılayıcı tedavide baskılayıcı kür sağlama olasılığı fazladır.

Baskılayıcı tedavi için kullanılan ilaçlar, **kan şizontosidi** ilaçlar'dır. Bunlar 4–aminokinolin türevleri (klorokin), kinin, meflokin, proguanil (tek başına veya Malarone şeklinde kombine) ve pirimetamindir.

Profilaksinin üçüncü bir şekli **terminal profilaksidir**; kişinin endemik bölgeyi terketmeden kısa bir süre önce veya terkettikten sonra **doku şizontosidi** bir ilaç alması suretiyle yapılır; endemik bölgeye tekrar dönecek olan kişiler için uygundur.

Profilaktik tedavi, kişi endemik bölgede kaldığı süre boyunca devam eder. Bu durumda yapılan uzun süreli profilakside klorokin ve proguanil 5 yıl, meflokin 3 yıla kadar, doksisiklin 2 yıla kadar ve Malarone 1 yıla kadar (hatta daha uzun) verilebilir (BNF56, 2008).

Radikal tedavi: Sadece eritrositik dönemdeki değil, fakat ilave olarak doku dönemindeki parazitlerin yok edilmesi ile sıtma etkeninden vücudun tamamiyle temizlenmesidir. Falsiparum sıtmasında sekonder doku döneminin olmaması nedeniyle kan dışında parazit bulunmadığından sadece şizontosid bir ilaçla (örneğin **klorokin** ile) yapılabilir. Ancak P. falciparum'un artık klorokine yaygın şekilde rezistans kazanmış olması nedeniyle bu ilaç falsiparum sıtmasının, karma infeksiyonların ve etkenin türünün belli olmadığı sıtma olgularının radikal tedavisinde artık tavsiye edilmemektedir. Böyle durumlarda onun yerine **kinin** veya **meflokin** kullanılır. Ancak P. falciparum dışındaki pazitlerin yaptığı **selim sıtmanın** radikal tedavisinde klorokin, **primakin ile birlikte** kullanılarak en etkili tedaviyi sağlar.

Yukarda belirtilen nedenlerle sıtmalı bölgede yaşayan kimselerde radikal tedavi rasyonel değildir. Falciparum malaryasında radikal tedavi oldukça kolaydır; süpresif tedavinin süresinin uzatılması radikal tedaviyi sağlayabilir.

Antigametositik tedavi: İnsan kanındaki gametositlerin yok edilmesini ya da onların sivrisinekte döllenme yeteneklerini ortadan kaldırmayı amaçlayan tedavidir. Çeşitli antimalaryal ilaçların antigametositik etkisi varsa da bu tür tedavinin pratikte uygulaması ve önemi yoktur (daha fazla bilgi için bkz. 8. Baskı 1. Cilt, s.332).

Sivrisinek sokmasına karşı korunma: Antimalaryal ilaçların profilaktik etkinliği %100 değildir. Seyrek de olsa ilaca karşın sıtma ortaya çıkabilir. Bu nedenle sıtmanın endemik olduğu bölgelerde **sokmaya karşı kişisel korunma** önem kazanır. Losyon, sprey veya vücuda sürmek suretiyle uygulanan **sinek kaçırıcı** bir ilaç olan **dietiltoluamidin** losyonlarının cilde uygulanması sokmayı önler; ancak etkisi birkaç saatten fazla sürmez. Sivrisinekler gün battıktan sonra çıktığı için gece uygulanır. Uzun kollu giysi ve pantolon giyerek sivrisineğe açık cilt yüzeyinin azaltılması da tavsiye edilir. Oturulan veya yatılan mekan içinde insektisid (örneğin **permetrin**) sürülmüş helezonların veya plakaların takılması ya da bu ilaçların prize takılan özel aygıtlarla sürekli **oda havasına buharlaştırılmaları** da yararlı olabilir. En etkin bir araç, insektisid ile imprenye edilmiş tül cibinlik kullanılmasıdır.

Rekombinant sıtma aşıları: Sıtma vektörü anofellerin insektisid ilaçlara rezistansının artması, plazmodyumların ilaçlara duyarlığının azalması ve modern immünoloji ve gen mühendisliğindeki gelişmeler sıtma profilaksisinde aşıların geliştirilmesi konusunda son yıllarda yoğun araştırmalar yapılmasına yol açmıştır. Ancak, sıtma aşıları halen deneme dönemidedir. Bunlardan özel adjuvantlara kombine edilmiş "RTS,S" adlı aşı pre-eritrositik dönemdeki Plazmadiumları yok eder. Halen faz III deneme dönemindedir. Yakında genel kullanıma girmesi mümkündür.

ANTİMALARYAL İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI ve REZİSTANS GELİŞMESİ

Antimalaryal ilaçlar, Plasmodium'ları, ilaca göre fark gösteren **aşağıdaki mekanizmalar** ile yokederler.

(i) Kinin, 4–aminokinolin türevleri, 8– aminokinolin türevleri ve akridin türevleri hücre çekirdeğine etki yaparlar ve orada DNA metabolizmasını bozarlar. Bunların etkilerinin selektif oluşu, Plasmodium hücresi içinde selektif olarak birikmelerine (akümülasyona) bağlıdır. Gerçekte,

memeli hücre çekirdeğindeki DNA'yı etkileme eğilimleri de vardır. Bu gruptaki ilaçlar **hızlı şizontosid** etki gösterirler, parazitte **rezistans gelişmesi olasılığı azdır.**

Kinin ve klorokin'in, plazmodium'larda hemoglobin'in sindirilmesi sonucu oluşan ferriprotoporfin IX ile kompleks yaptıkları ve bu toksik kompleksin plazmodium hücre membranını parçalayarak hücrenin ölümüne neden olduğu bulunmuştur. Halofantrin'in plazmodiumların mitokondrilerini ve hematozoin veziküllerini bozarak onları öldürdüğü ileri sürülmüştür.

(ii) Proguanil ve pirimetamin'in etki mekanizması yukarda sayılan ilaçlarınkinden farklıdır. Bu ilaçlar plasmodium'da PABA'dan tetrahidrofolat sentezi ile ilgili biyokimyasal olay zincirini etkilerler. **Dihidrofolat redüktaz** enzimini inhibe ederek dihidrofolik asidin **tetrahidrofolik aside dönüşmesini** engellerler. Bu ilaçların **şizontosid etkisi yavaştır** ve etkilerine karşı rezistans gelişmesi olasılığı fazladır. Tetrahidrofolat sentezini, PABA'nın folik asid molekülüne katılması basamağında rol oynayan **dihidropteorat sentetazı** inhibe ederek bozan sulfonamidlerin ve sulfonların da antimalaryal ilaç olarak değerleri vardır; diğer ilaçlara rezistan falciparum sıtmasının tedavisinde pirimetaminle birlikte kullanılırlar (ardışık blok, bkz. 24. Konu).

Sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlar kimyasal yapılarına göre aşağıda dokuz grup halinde incelenmişlerdir.

Günümüzde **klorokine–rezistan P. falciparum** dünya çapında bir sorun olmuştur; Güney Asya (İran dahil) ve Güneydoğu Asya, Sahranın güneyindeki tüm Afrika ülkeleri ve Güney Amerika'ya yayılmıştır. Türkiye, Mısır. Suudi Arabistan, Suriye ve Irakta belirgin bir klorokin rezistansı yoktur. Türkiye halen bu bakımdan çok düşük riskli ülkeler kategorisindedir.

1. KLOROKİN FOSFAT

4–Aminokinolin türevidir. Fosfat tuzu tablet şeklinde, hidroklorür tuzu ise injeksiyonluk solüsyon şeklinde kullanılır. **Şizontosid** bir ilaçtır. P. vivax'ın eritrositik şekillerine karşı kinin ve mepakrinden daha güçlü etki yapar. Klorokine duyarlı falsiparum suşlarına karşı da yukarıda sayılan ilaçlardan daha etkilidir. Ancak P.falciparum'da klorokine karşı dünyanın birçok bölgesinde **rezistans** geliştiği son yıllarda anlaşıldığından **artık falsiparum sıtmasında tedavi için kullanılmaz.** İnfeksiyon yapan türün bilinmemesi ve karma olması durumunda da kullanılmamalıdır. Ancak Türkiyede klorokine-rezistan P.falciparum riski çok düşük olduğundan bu kuralların Türkiye için geçerliliği olmaması gerekir. Klorokine-rezistan falsiparum sıtmasının tedavisinde **klorokinin alternatifleri meflokin** veya **doksisiklin** ya da **Malarone,** eğer bu ilaçlar uygun değilse **klorokin + proguanil kombinasyonu**dur (Joint Formulary Committee, 2011). Doksisiklin gerekirse kininle kombine olarak da kullanılır (Tablo 31.2).

Selim sıtmanın tedavisinde ve hem selim hem de falsiparum sıtmasına karşı profilakside kullanılır. P. vivax'ın gametositlerini de yok edebilir, parazitin **doku şekilleri üzerinde etkisizdir.**

Antimalaryal etkisi, parazitin DNA'sında baz–çiftleri arasına bağlanmak (intercalation) suretiyle replikasyonu bozmasına bağlıdır. Parazitli eritrositlerde **birikme** eğilimi gösterir. Klorokine–rezistan P. falciparum suşlarında, bu ilacın parazit hücresinden membranal **P glikoprotein pompası** aracılığı ile dışarı atılması (effluks'u) arttığı için birikme azalır. Bu suşlarda artan effluksun kalsiyum kanal blokörleri (verapamil gibi) ile azaltıldığı deneysel olarak gösterilmiştir.

Antimalaryal etkisinden başka etkileri de olan çok yönlü bir ilaçtır. Antiamibik ilaç olarak (bkz. 30. Konu) ve antiinflamatuvar ilaç olarak da (bkz. 66. Konu) kullanılır. Kinidin benzeri **antiaritmik etkisi** de vardır. Alkol dehidrojenaz enzimini inhibe ettiğinden ve bu enzimin retina fizyolojisinde önemi bulunduğundan bir yan tesir olarak **retinopati** yapabilir.

Farmakokinetik: Ağız yolundan alındığında mide–barsak kanalından tama yakın bir derecede ve çabuk absorbe edilir. Karaciğer ve ayrıca dalak, böbrek, akciğerler ve lökositlerde de depolanır. İtrahı **böbreklerden** ve **yavaş** bir şekilde olur. Verilen dozun 48 saatte 1/10'u ve bir haftanın sonunda ise ancak yarısı vücuttan elimine edilir. Birikici bir ilaçtır.

Kullanılış: Akut vivax sıtması ve diğer selim sıtma türlerinin tedavisi için kullanılır (Tablo 31.1 ve 2). Bunun için klorokin fosfat ağızdan önce 1 g ve 6 – 8 saat sonra 0.5 g, daha sonra ikinci ve üçüncü günde 0.5'lik tek doz halinde verilir. Vivax sıtmasında haftada bir kez 0.5 g vermek suretiyle baskılayıcı tedaviye devam etmek gerekir. Baskılayıcı tedavi hasta endemik bölgeden ayrıldığı takdirde 4 hafta daha devam etmelidir. Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığınca tavsiye edilen klorokinle tedavi dozları Tablo 31.1'de gösterilmiştir.

Falsiparum sıtmasının tedavisinde klorokin'in yerini yukarıda belirtilen diğer ilaçlar almıştır.

Yan tesirleri: Ağız yolundan alındığında sık olarak başağrısı ve gastrointestinal dayanıksızlık belirtileri yapar (bulantı, kusma ve diyare gibi). Kusma bazen tedaviyi engelleyecek kadar şiddetli olabilir. Ayrıca ciltte pruritus, döküntüler, saç ve kıllarda depigmentasyon (ağarma), kısmi alopesi, ekstraoküler kaslarda felç ve diplopi, hepatit, kan tablosunda bozukluk yapabilir. Pruritus, siyah ırkta % 50–60 oranında görüldüğü halde, beyaz ırkta seyrek görülür. Gözde, korneada opasite ve uzun süreli tedavi sonucu (özellikle total doz 100 g'ı geçerse) irreversibl **retinopati** yapabilir. Son durum körlükle sonuçlanabilir. Konvülsiyon yapabilir; epilepsililerde kullanılmamalıdır. İlacın **teratojen** etkisi vardır; fötusun işitme–denge sinirini bozabilir. Yüksek dozda klorokin fosfat seyrek de olsa tonik–klonik konvülsiyon yapabilir; bunun glutamat karboksilazı inhibe edip beyinde GABA düzeyini azaltmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. EKG'de bozulma yapabilir. G6PD eksikliği olanlarda hemolize neden olabilir. Magnezyum trisilikat, kaolin ve olasılıkla diğer adsorban ve antasid ilaçlar klorokin'in barsaktan absorpsiyonunu azaltırlar. Zehir-

lenme hallerinde amonyum klorür verilerek idrarın asitleştirilmesi ilacın itrahını artırır. Gebelerde anneye olan potansiyel yararı, fötusa olabilecek potansiyel riskine ağır basarsa kullanılabilir.

Hidroksiklorokin sülfat: Klorokin kadar güçlü antimalaryal etkiye sahiptir ve ondan daha az toksiktir. Malaryadan ziyade kolajen hastalıklarının tedavisinde (romatoid artrit ve lupus eritematosus gibi) antiinflamatuvar ilaç olarak kullanılır. Klorokin de bu indikasyonlarda kullanılabilir. Antimalaryal etkinlik bakımından 400 mg hidroksiklorokin sülfat, 500 mg klorokin fosfata eşdeğerdir; malarya tedavisinde onun yerine kullanılabilir. Yan tesirleri klorokininkilere benzer; daha az toksiktir. Diğer bir klorokin benzeri ilaç **piperakin**'dir, klorokin kadar yaygın kullanılmamaktadır.

2. KİNİN

Kinin, kınakına (quinquina) alkaloidi olan doğal kaynaklı bir ilaçtır. Rubiacea familyasından kınakına (Cinchona) ve Cuprea türü ağaçların kabuklarında antimalaryal etkinin bulunduğu, bu tür bitkilerin yetiştiği Peru'nun yerli halkı tarafından bilinmekte idi. Bu kabuklar oraya giden misyonerler tarafından 17. yüzyılda Avrupa'ya getirilmiş ve sıtma tedavisinde kullanılmaya başlanılmıştır. **Kınakına alkaloidleri**nin en önemlileri kinin, kinidin, çinkonin ve çinkonidin'dir. Kinidin, kinin'in dekstro stereoizomeridir ve esas olarak antiaritmik olarak kullanılır (bkz. 41. Konu); antimalaryal etkinliği bakımından kininden daha güçlüdür. **Kinin** kınakına kabuklarında en bol bulunan alkaloidi temsil eder. Ortalama olarak % 5 oranında bulunur. Kinin molekülünde bir kinolin ve bir de kinüklidin çekirdeği vardır. Antimalaryal ilaçlar içinde en eskidir.

Klorokin gibi **şizontosid** bir ilaçtır; bu etkisi klorokininkinden daha zayıftır. Parazitlerin sporozoitleri veya **doku şekilleri üzerinde etkisizdir.** P. vivax ve P. malariae gametositlerini yok edebilir; fakat P. falciparum gametositleri üzerinde etkisizdir. Hastalar kinin'e yukarda sayılan iki ilaca göre daha fazla dayanıksızlık gösterirler. Bugün kinin'in malarya tedavisindeki **tek önemi, klorokine-rezistan P. falciparum sıtmas**ının tedavisinde bazı ilaçlarla birlikte ağızdan veya bu tip sıtmalı ağır olguların tedavisinde intravenöz yoldan kullanılmasıdır. Sıtmada **profilaksi için uygun değildir.** Sıtma dışında, ağız yolundan barsak-dışı amibiyaziste, gece gelen bacak kramplarına karşın kullanılabilir.

Diğer etkileri: Kinin'in antimalaryal etkisinden başka insanda sistemik etkileri de vardır. Bu arada oksitosik (uterus kasını büzücü) ve çizgili kas hücresi membranını etkileyerek hafif çizgili kas gevşetici etki yapar. Bunlara ve diğer etkilerine Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 925–26). Gece gelen bacak kramplarının tedavisinde de kullanılır.

Cin–tonik yapmak için kullanılan **tonik suyu** litrede 25 mg kadar kinin içerir; sıtmalı hastalar tarafından fazla içilirse kanda parazitleri azaltır ve kan yaymalarını negatif yapabilir; sonuç olarak sıtma tanısını geciktirebilir. Aynı durum **ko–trimoksazol, sulfonamidler, tetrasiklinler ve klindamisin** gibi ilaçları alanlarda da olur.

Farmakokinetik: Kinin mide–barsak kanalından hızlı ve tam olarak absorbe edilir. Maksimum kan düzeyine, iki saatte erişir. Plazma proteinlerine bağlanır. Serebrospinal sıvıya geçmez. Akciğer, böbrek ve dalakta toplanır. İtrahı **böbreklerden** ve oldukça hızlı olur. İdrarda büyük bir kısmı, hidroksillenmiş metaboliti şeklinde bulunur.

Kullanılış: Kinin sülfat antimalaryal olarak, **rezistan–falciparum sıtmasının** tedavisinde ağızdan günde üç kez 600 mg dozunda 5 – 7 gün süre ile kullanılır; onunla birlikte ağızdan ya 7 gün süre ile günde 100 mg doksisiklin veya 7 gün süre ile 8 saatte bir ağızdan klindamisin verilir. Eğer etkenin duyarlı olma olasılığı varsa doksisiklin veya klindamisin yerine tek doz halinde ağızdan "75 mg pirimetamin + 1.5 g sulfadoksin" verilir. Kinine ek olarak verilen 3 tür ilaç kininle birlikte verileceği gibi 5-7 günlük kinin uygulamasının ardından verilebilir. **Klorokin + kinin'e rezistans** veya **bu iki ilaçla birlikte Fansidar'a rezistans** varsa, kinin'in doksisiklin ile kombine verilmesi rezistansı kırıp etkili olabilir (bkz. Tablo 31.2). **Falciparum sıtmasının komasında,** kinin dihidroklorür 20 mg/kg (maks. 1.4g) yükleme dozunda 300 ml fizyolojik salin içinde seyreltilerek i.v. infüzyonla 4–6 saat sürecek şekilde verilir.* Hasta ağızdan ilaç alabilene kadar bu uygulama 8 saatte bir 10 mg/kg'lık (maks. 700 mg) idame dozunda tekrar edilir. Hasta düzelmeye başlayınca tedaviye ağız yolundan devam edilir (toplam tedavi süresi 7 gündür). İntravenöz uygulamaya hastanın ağızdan ilaç alamadığı diğer durumlarda veya paraziteminin yüksek olduğu ($100.000/mm^3$) ağır olgularda da başvurulur.

Yedi günlük tedavinin ardından, kinine rezistanstan kuşkulanılıyorsa tek seferde 3 tablet Fansidar ağızdan verilir. Fansidara rezistans varsa en az 7 gün ağızdan günde 200 mg (bir veya 2 kezde) doksisiklin verilir. Söz konusu indikasyonda **kininin alternatifleri,** Malarone veya Riamet'tir. Bu üç kinin alternatifinden sonra Fansidar veya doksisikline gerek yoktur

Yan tesirleri: İşitme ve görme organlarını etkileyebilir; işitmede ufak dozlarda artma, büyük dozlarda azalma, görmede azalma (ambliyopi), renk görmede bozukluk ve göz önünde "sinek uçması" yapabilir. Deliryum ve halüsinasyonlara neden olabilir. Kinin ambliyopisi nadiren körlükle sonuçlanabilir. Kinin i.m. injeksiyon yerinde steril abse ve i.v. injeksiyon yapılan damarda tromboz yapabilir. Kan diskrazileri (hemolitik anemi, immünoalerjik trombositopeni, nadiren agranülositoz) ve hipoprotrombinemi yaptığı bilinmektedir. Kinin içeren tonikler (Schweppes

* Kinin ampulü bulunamazsa (Türkiyede yoktur) ve mutlaka gerekiyorsa onun yerine son çare olarak EKG kontrolu altında aynı dozda kinidin ampulu kullanılabilir. Kinidin glukonat 10 mg/kg (maks. 600 mg) yükleme dozunda fizyolojik salin içinde 1 saat boyunca i.v. infüzyonla verilir; sonra infüzyon hızı 0.02 mg/kg/dak'a düşürülerek devamlı 3 gün verilir; kalp üzerindeki istenmiyen etkileri bakımından dikkatli olunmalıdır.

Tonic gibi), içildiğinde de trombositopeni olabilir. Trombositopeni nedeniyle purpura veya dişeti kanamaları yapabilir ve bunlar duyarlı kılınmış kimselerde kinin alınmasından sonra 1–2 saat içinde meydana gelebilir; trombositopeni nadiren hematüri, hemoptizi ve serebral kanama yapacak kadar ciddi olabilir ve fatal sonuçlanabilir. Kinin bulantı ve baş ağrısı yapabilir. Kinin'in myokard üzerine olan depresan etkisinden ve yan tesire yol açan diğer etkileri de vardır. G6PD eksikliği olanlarda hemoliz yapabilir. Kinin için belirtilen yan tesirler, kinin izomeri olan kinidin ile de meydana gelebilir.

Kinin idiyosenkrazisi: Bazı kimseler bilinmeyen nedenlerden ötürü, kinine aşırı duyarlık gösterirler. Bunlarda kinin ufak dozda alındığında bile **çinkonizm** denilen geçici bir sendroma neden olur. Bunun belirtileri ciltte döküntü, kaşıntı ve kızarma (flushing), kulak çınlaması ve işitme bozukluğu, renk görmede bozukluk, karın ağrısı, ateş yükselmesi ve dispnedir.

3. PRİMAKİN

8–Aminokinofin türevidir. Bu grupta bulunan ilaçlar primakin, pamakin, pentakin ve izopentakin'dir. Bunlar içinde en çok kullanılan **primakin**'dir. 8–Aminokinolin türevlerinin eritrositik şekiller üzerindeki etkileri genellikle yetersizdir yani **şizontosid olarak değerleri yoktur.** Buna karşılık primakin, P. vivax ve P. malariae'nin primer ve sekonder doku şekillerini ve P. falciparum'un primer doku şeklini yok eder. Ayrıca plasmodiumların, sivrisineklerle bulaştırılmasından sorumlu olan şeksüel dönemini oluşturan olgun gametositleri öldürür. Bu nedenle hastalığın bulaştırılmasını önleyen halen tek ilaçtır. Yan tesirleri santral sinir sistemi, hematopoietik sistem ve alyuvarlarla ilgilidir. Bu gruptaki ilaçlar arasında en az toksik olanı primakin'dir.

Primakin'in **tek klinik kullanılış yeri** P.vivax ve P.ovale sıtmasında **klorokin ile yapılan şizontosid tedaviden sonra** bu plasmodyumların karaciğerdeki **ekso–eritrositik şekillerinin eradikasyonu**dur. Bunun için ağız yolundan günde 26.3 mg primakin fosfatı (15 mg baza eşdeğer) 14–21 gün süre ile vermek yeterlidir. Bu uygulamadan önce, 3 gün içinde 2.5 g klorokin fosfat uygulanır. Böyle bir kombine uygulamayla **radikal tedavi** sağlanır. Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığının P.vivax sıtmasına yönelik tedavi şeması Tablo 31.1'de gösterilmiştir. **Falsiparum sıtmasında** ekso–eritrositik şekiller bulunmadığı için primakin **kullanılmaz.**

Primakin ağız yolundan alındığında mide–barsak kanalından hızlı absorbe edilir. Vücutta çabuk metabolize edilir. Metabolik ürünleri idrarla itrah edilir.

Primakin ve diğer 8–aminokinolin'ler, özellikle alyuvarlarında **G6PD eksikliği olan kimselerde,** akut hemolitik anemiye neden olabilirler. Günde 30 mg (baz)'ın üstündeki dozlarda hemoliz olasılığı fazladır. Bu yan tesir günde 15 mg/gün (baz) dozunda oldukça seyrek görülür.

Primakin methemoglobinemi ve siyanoz yapabilir. Granülositopeni ve nadiren agranülositoz yaptığı bildirilmiştir. Bazen bulantı, kusma ve karın krampları yapabilir. Nadiren aritmi ve hipertansiyon oluşturur. Primakin'in benzeri ilaçlardan farklı olarak santral sinir sistemi üzerinde toksik etkisi nadir görülür. Gebelerde kullanılmamalıdır.

4. PİRİMETAMİN ve FANSİDAR

Pirimetamin, diaminopirimindin türevdir. Yapıca, antibakteriyel bir ilaç olan **trimetoprim**'e (24. Konu) benzer.

Pirimetamin antimalaryal etkisi bakımından proguanil'e benzer; **P. vivax'ın duyarlı suşlarının** eritrositik şekilleri üzerinde etkilidir, **güçlü bir şizontosid** olarak kabul edilebilir, fakat doku şekilleri üzerinde etkisizdir. **P. falciparum'un duyarlı suşlarının** eritrositik şekilleri ile primer doku şekillerini yok edebilir. Olgun gametositler üzerinde etkilidir; ancak, onları öldürmez, fakat sivrisinekte gelişme yeteneklerini engeller. **Şizontosid etkisi yavaş geliştiğinden** gerek vivax ve gerekse klorokine–duyarlı falciparum sıtmasında akut hecmelerin tedavisinde klorokine bir üstünlüğü yoktur. Toksoplazmozisin tedavisi için de kullanılır (bkz. 30. Konu).

Sulfonamidler ve sulfonlar eritrositik parazitler üzerinde pirimetamin'in öldürücü etkisini **potansiyalize ederler** ve onunla **kombine** halde kullanılırlar. Bu potansiyalizasyonun nedeni, plasmodiumlarda PABA'dan tetrahidrofolat sentezinin, kombinasyon tarafından iki noktada bloke edilmesidir. Şöyle ki sulfonamidler veya sulfonlar dihidropteroat sentetazı, pirimetamin ise dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Bundan dolayı, kombinasyonun plasmodium'lardaki etkisi, bakterilerde ko–trimoksazol adlı kombinasyonun yaptığına benzer (bkz. 24. Konu). Kombinasyon şeklinde uygulama, P. falciparum'da pirimetamin'e rezistans gelişmesini önleme yönünden de yararlıdır.

Primetamin, antimalaryal ilaç olarak artık **tek başına kullanılmaz. Bir sulfonamid veya sulfon ile kombine preparat** şeklinde kullanılır. En sık kullanılan kombinas-

Tablo 31.1: Türkiyede Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığının Sıtma Tedavi Şeması (Türkiye'de bütün olgular P.vivax'a bağlı) (2004)

	Klorokin fosfat			Ardından primakin
Yaş	**1. gün**	**2. gün**	**3. gün**	(14-21 gün)
0-5 ay	37.5 mg	37.5 mg	37.5 mg	Kontrindike
6-11 ay	75 mg	75 mg	75 mg	3.75 mg/gün
1-4 yaş	150 mg	75 mg	75 mg	3.75 mg/gün
5-9 yaş	300 mg	150 mg	150 mg	7.5 mg/gün
10-14 yaş	450 mg	150 mg	150 mg	15 mg/gün
15 yaş üstü çocuk ve erişkin	600+300 mg	300 mg	300 mg	15mg/gün

yon, tablet içinde 25 mg pirimetamin ve 500 mg sulfadoksin (uzun etkili bir sulfonamid) içeren **Fansidar**'dır Diğer bir kombine preparat 12.5 mg pirimetamin ve 100 mg dapson içeren **Maloprim**'dir.

Fansidar malarya profilaksisinde tek başına tavsiye edilmez. P. falciparum sıtmasının tedavisinde kullanılır; parazit klorokine–rezistan ise kininle aynı zamanda ya da ondan sonra kullanılır. Fansidar'a rezistans varsa onun yerine en az 7 gün günde 200 mg **doksisiklin** verilir.

Pirimetamin yan tesiri çok az olan bir antimalaryaldır. Yüksek dozlarda verildiğinde, folik asid eksikliğinde olduğu şekilde makrositik anemi yaptığı bildirilmiştir. Bu yan tesirine karşı folinik asid kullanılabilir. Teratojen ve abortif etkisi olduğundan gebelerde veya gebe olmasından kuşkulanılanlarda kullanılmamalıdır.

5. SULFONAMİDLER VE SULFONLAR

Antimalaryal olarak sulfonamidlerden **sulfadoksin** ve **sulfadiazin** ve sulfonlardan **dapson** kullanılır. Bunlar, Plasmodium'larda tetrahidrofolat sentezinde ardışık blok (bkz. 24. Konu) yapmak için pirimetaminle kombine edilirler; kombinasyona giren ilaçlar sinerjistik etkileşirler. Sulfonamidlerin ve sulfonların tek başlarına hiçbir türde ekso–eritrositik parazitlere veya gametositlere etkisi yoktur; **sadece eritrositik şekillere** etkilidirler.

Sulfonamidlerin ve sulfonların pirimetamin ile kombinasyonlarının en önemli kullanılış yerine yukarıda değinilmiştir. En sık görülen yan tesirleri gastrointestinal bozukluklardır. Sulfonamidlerin ve sulfonların farmakolojisine 24. Konuda değinilmiştir. Fansidar gebelerde ve yenidoğanlarda kontrindikedir.

TABLO 31.2
Sıtma ile ilgili çeşitli durumlarda mutad olarak uygulanan kür şemaları[1,5]

Durum	Etken	İlaç	Dozlam
Akut hecmelerin tedavisi	P. vivax	Klorokin fosfat	1. gün: 0.6-1 g, 6-9 saat sonra 0,3-0.5 g
	P. malariae	+	2. ve 3. gün: 0,3-0.5 g/gün (total doz 1.5-2.5 g)
	P. ovale	Primakin fosfat[2]	26.3 mg (15 mg baz eşdeğeri)/gün x 14-21 gün
	P. falciparum (tedavi açısından daima klorokine rezistan kabul edilmektedir)	A. Kinin sülfat (ağır durumlarda i.v. infüzyonla, bkz. s.280)	600 mg po tid x7 gün
		birlikte veya ardından:	
		Fansidar (kinine rezistan varsa)	3 tablet bir kezde
		veya	
		Doksisiklin (Fansidara rezistans varsa)	200 mg/gün
		veya	x7 gün
		Klindamisin	450 mg, 8 saat ara ile, 7 gün
		B (alternatif).	
		Kinin yerine:	
		Malarone	4 tablet (1 kezde) x 3 gün
		veya	
		Riamet	Başlangıçta 4 tablet, sonra 8., 24., 36., 48. ve
		ardından:	60. saatlerde dörder tablet (toplam 24 tablet)
		doksisiklin, klindamisin veya Fansidar'a gerek yoktur.	
Akut hecmelerin tedavisi	Klorokin + kinin + Fansidara–rezistan (yani çoklu–rezistan) P. falciparum[3]	Kinin sülfat	850 mg po tid x 10 gün
		+	
		Doksisiklin	200 mg günde bir x 10 gün
Klorokine rezistan falsiparum sıtması riskinin düşük olduğu bölgelerde profilaksi ve – Sağlam kişilerin sıtmalı bölgede iken profilaksisi	Bütün Plasmodium türleri	Klorokin fosfat	0.5 g haftada bir (bölgeye gelmeden 1 hafta önce başlanır)[4]
– O bölgeyi terkettikten sonra tedavi		Klorokin fosfat	0.5 g haftada bir (4 hafta)
– Klorokin–rezistansı olan bölgede tedavi		Klorokin fosfat	Yukarıdaki klorokinli profilaksi gibi
		+	
		Proguanil veya	200 mg/gün (ayrıldıktan sonra 4 hafta daha)
		Doksisiklin veya	100 mg günde bir
		Malarone tablet	1 tablet/gün
		(Tek başına klorokin kullanılmaz.)	

1. Sanford (1986), Anonim (1990) ve Joint Formulary Committee: British National Formulary 62, September 2011, BMA&RPS, Londra'dan yararlanarak hazırlanmıştır. Bütün ilaçlar başka türlü belirtilmediği takdirde ağızdan alınırlar. Kısaltmalar: po: ağızdan, qid: günde 4 kez, tid: günde 3 kez
2. Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığının Türkiyede tavsiye ettiği tedavi şeması Tablo 31.1'de gösterilmiştir; bu şema P.vivax'a yöneliktir. P. falciparum sıtmasında sekonder doku dönemi (ekzo-eritrositik dönem) bulunmadığı için primakin fosfata gerek yoktur. Kinin sülfat ampulu bulunmadığı takdirde, antiaritmik ilaç olan, kinin izomeri kinidin glukonat ampulu kullanılabilir (bkz. s.280).
3. Fansidar'a da rezistans gösteren P. falciparum Güneydoğu Asyanın bir bölümünde bildirilmiştir.
4. Klorokin fosfatın toplam dozu 100 g'ı geçerse (belirtilen dozlama göre profilaksi 2.5 yılı aşarsa) retinopati tehlikesi artar. Bu durumda alternatif uygulama yapılır: Maloprim 1 tablet (haftada bir).

6. PROGUANİL ve MALARONE

Proguanil (kloroguanid), biguanid türevleri arasında en çok kullanılan ilaçtır. Bir ön–ilaç olup karaciğerde CYP2C19 adlı sitokrom P450 enzimi tarafından etkin şekli olan **sikloguanil'e** dönüştürülür. Sikloguanil **güçlü bir şizontosiddir.** Bu enzim, genetik polimorfizm gösterdiğinden (bkz. 13. Konu), proguanil alanlarda plazma sikloguanil düzeyi bireyler–arası ve inter–etnik geniş değişkenlik gösterebilir. Doğu Afrikalıların proguanili yavaş metabolize ettikleri gösterilmiş ve bunlarda ilacın antimalaryal etkinliğinin düşük olabileceği bildirilmiştir. Proguanili yavaş–metabolize edenlerin oranı Türkiyede % 3 dolayındadır.

Falsiparum sıtmasına karşı genellikle klorokin ile birlikte **sadece profilaksi** için kullanılır. Bu amaçla **klorokine–rezistan falsiparumun** bulunduğu bölgelerde haftada 300 mg (baz eşdeğeri) klorokin ile birlikte haftada 200 mg ağızdan verilebilir; onun etkinliğini güçlendirir ve rezistansı kırar. **Klorokine rezistans olmayan bölgelerde tek başına** onun yerine profilaksi için aynı dozda kullanılabilir. **Sıtmanın tedavisi** için **tek başına** kullanılmaz, yetersizdir.

Atovakuan (bkz. 30. Konu) ile **kombinasyonu** (preparat adı **Malarone**) **akut komplikasyonsuz falsiparum sıtmasının** tedavisi ve falsiparum sıtmasına karşı profilaksi için, özellikle diğer sıtma ilaçlarına (klorokin, meflokin ve kinin gibi) rezistanstan kuşkulanılıyorsa, kullanılır. Bu preparatın tableti içinde 100 mg proguanil hidroklorür ve 250 mg atovakuon vardır. **Profilaksi için** endemik bölgeye girmeden 1-2 gün önce başlanarak, o bölgeden çıktıktan 1 hafta sonraya kadar günde bir tablet alınır; vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olanlarda profilaksi için kullanılmaz. Profilaksi için 6 ay, hatta daha uzun süre güvenli kullanılabildiği gözlemlenmiştir. **Falsiparum sıtmasının tedavisi için** 3 gün süreyle günde bir kez 4 tablet alınır. Günlük çocuk dozu kilosu 11-20 kg olanlarda 1 tablet, 21-30 kg olanlarda 2 tablet ve 31-40 kg olanlarda 3 tablettir, bunun üstünde erişkin dozu kullanılır. Proguanilin etkililiği bölgesel olarak değişir. Şöyle ki Afrikanın Sahranın güneyinde kalan büyük bölümündeki olgularda etkili olduğu halde, Güneydoğu Asya ve Yeni Ginedeki denemelerde yeterli profilaksi sağlamadığı bulunmuştur. Başlıca yan tesirleri mide bozukluğu, diyare ve daha seyrek olarak ağız ülserleri ve stomatittir. Cilt reaksiyonları ve saç dökülmesi bildirilmiştir. Gebelerde yapılacak profilaksinin anneye yararı, fötusa olabilecek potansiyel riske ağır basarsa kullanılabilir; gebelerde koruyucu olarak ağızdan günde **5 mg folik asidle birlikte** verilir.

7. MEFLOKİN

Rezistan P. falciparum suşlarına karşı etkili, kinolin–metanol türevi bir sıtma ilacıdır. Yapıca kinin'e kısmen benzer. **Şizontosid** bir ilaçtır. Terapötik etki profili klorokininkine benzer.

Falsiparum malaryasının radikal tedavisi için, rezistans gelişmiş olmasının artması nedeniyle **artık nadiren kullanılır.** Daha iyi tolere edilen alternatiflerinin çıkmış olması nedeniyle selim sıtmanın tedavisinde de nadiren kullanılır. Klorokine–rezistan P. falciparum sıtması riskinin yüksek olduğu bölgelerde profilaksi için kullanılır.

Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Plazmada proteinlere yüksek oranda bağlanır. Parazitli eritrositler ile karaciğer ve akciğerde birikir. Bu nedenle, sıtmalılardaki kan konsantrasyonu, normal kimselerdekinden birkaç kat yüksek olur. İtrahı çok yavaştır ve eliminasyon yarılanma ömrü 6–33 gün (ortalama iki hafta) kadardır.

Kişinin ilaca dayancını görmek ve ilacı alma alışkanlığı oluşturmak için meflokine endemik bölgeye varmadan 2–3 hafta önce haftada 250 mg'lik dozla başlanması tavsiye edilir; bölgeden ayrıldıktan sonra 4 hafta daha uygulamaya devam edilir. Meflokin 3 aylık ve daha yukarı yaştaki çocuklara azaltılmış dozlarda verilebilir. Tedavi amacıyla erişkinlerde 20–25 mg/kg (en fazla 1.5 g)'lık tek dozda verilir; ancak bu dozun ikiye bölünerek 6–8 saat ara ile alınması tercih edilir. Klorokini tolere edemeyen veya onun kontrindike olduğu hastalarda da kullanılabilir. **Vivax'a karşı kullanılmışsa** ardından **primakin** de verilir. Meflokine karşı rezistans geliştiği Tayland'da ve Orta Afrika'da bildirilmiştir. Vücutta kalış süresinin çok uzun olmasının, teorik olarak rezistans gelişmesini kolaylaştırması beklenir. Meflokin, daha önce profilaksi için kullanılmışsa tedavi için kullanılmamalıdır. En sık görülen **yan tesirleri,** bulantı, kusma, başdönmesi, uyku bozuklukları ve sinirliliktir; toksik psikoz ve konvülsiyon yapabilir. Epilepsililerde kullanılmamalıdır. Kinin, kinidin veya beta–blokör ilaçlar gibi kalbi deprese eden ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır; bu durumda aritmi ve arrest yapabilir. Meflokin vücutta uzun süre kaldığından, adıgeçen ilaçları verirken hastanın bir süre önce de meflokin almamış olması gerekir.

8. DOKSİSİKLİN VE KLİNDAMİSİN

Doksisiklin (bkz. 20. Konu), plazmodyumların primer doku dönemindeki şekillerini öldürür. Ancak bu etkisi geç ortaya çıkar. Bu nedenle çabuk etki yapan kinin ile kombine edilerek çoklu-rezistan P. falciparum sıtmasının **akut hecmelerinin tedavisinde** kinine yardımcı olarak kullanılabilir. Başlangıçtaki kinin tedavisinden sonra (bkz. Tablo 31.2) en az 7 gün süreyle (tercihan 10 gün) günde 200 mg (bir kezde veya 2 doza bölünerek) ağızdan doksisiklin verilir. P.falciparum, Fansidar'a rezistan ise onun yerine kullanılabilir. **Klorokine–rezistan falciparum sıtmasına** karşı profilaksi için doksisiklin günde 100 mg dozunda endemik bölgede kalınan süre boyunca (2 yıla kadar) ve ayrıca oradan ayrıldıktan sonra 1 hafta boyunca verilir. Doksisiklin 12 yaşındaki veya daha büyük çocuklarda günde 2 mg/kg verilir. 12 yaşın altında ve gebelerde tetrasiklinler **kontrindikedir** (bkz. 20. Konu). Tetrasiklinler için belirtilen indikasyonlarda diğer bir antibiyotik olan (bkz. 23. Konu) **klindamisin'**in de kullanılabileceği bildirilmişse de tavsiye edilmez. Gebelerde kontrindikedir. Gebelerde, özellikle ilk trimestirde mutlaka gerekmiyorsa kullanıl-

mamalıdır. Üreticisi kullanıldığı süre boyunca üç ay sonraya kadar etkin bir kontraseptif önlem alınmasını tavsiye eder.

9. ARTEMİSİNİN VE TÜREVLERİ

Artemisinin ve türevleri, Çinde yetişen Artemisia annua adlı bitkiden 1970'lerde izole edilmiş olan yeni bir antimalaryal ilaç sınıfının üyeleridir. Artemisinin kimyaca bir terpen lakton endoperoksid türevidir. Plasmodium falciparum'un kandaki yaşam siklusunun trofozoit ve onu izleyen şizont döneminden önce gelen halka-dönemindeki ("ring-stage") parazitler üzerinde çok güçlü ve çok hızlı etki yapar ve 2 gün içinde parazitleri kandan temizler. İki günden daha kısa bir süre içinde kanı parazitlerden tümüyle temizler. 1990'lardan başlayarak malaryaya karşı geliştirilen **"artemisinin-temelli kombinasyon tedavileri"**, malarya sorunu olan birçok ülkenin (bazı Afrika ülkeleri de dahil) malarya mücadesi programlarını, malaryayı kontrol altında tutma aşamasından malaryayı elimine etme yani yok etme hedefine yükseltmiştir (Dondorp ve diğ., 2011). Artemisinin vücutta eliminasyon yarılanma ömrü çok kısadır; ancak çok hızlı etkisi nedeniyle kısa sürede parazitleri temizlediği için, bu durum sakınca teşkil etmez. Artemisinin-temelli kombinasyonlar, **çoklu-rezistans gösteren falciparum ve vivax sıtmasına karşı** başlangıçta "vurucu" tedavisi olarak genellikle 3 gün süreyle her gün verilerek ağızdan ve gerekirse parenteral kullanılırlar. Artemisinin'e karşı rezistans gelişmeye başladığı Güneydoğu Asya ülkelerinde gözlemlenmiştir.

Yarı sentetik türevleri olan **dihidroartemisinin**, **artesunat** ve **artemeter** çok güçlü şizontosid etkinlik gösterirler ve klorokin ve türevleri (piperakin gibi) ile çapraz rezistans göstermedikten başka onların aynı yöndeki etkinliğini potansiyalize ederler. Rezistans gelişmesi ve nüks olasılığının fazlalığı nedeniyle, tek başlarına değil diğer antimalaryal ilaçlarla kombine edilerek kullanılırlar. Artemeterin lumefantrin ile kombinasyonuna (**Riamet**), daha önce değinilmiştir. Diğer kombinasyonlar, artesunat + sulfadoksin-pirimetamin ve dihidroartemisinin + piperakin kombinasyonudur.

10. ARTEMETER ve LUMEFANTRİN KOMBİNASYONU (RİAMET)

Bu kombinasyona **lumefantrinli artemeter** adı da verilir. Akut komplikasyonsuz falsiparum sıtmasının tedavisinde kinin'in alternatifidir. Kinine yeterli yanıt alınamıyorsa ya da tolere edilemiyorsa onun yerine kullanılır. Kininin bu indikasyonda **diğer alternatifleri** Malarone ve meflokin'dir. Kinin'e rezistans olasılığı nedeniyle, söz konusu indikasyonda ilk ilaç olarak kullanılan kininden sonra Fansidar veya doksisiklin kullanılması gerektiği halde lumefantrinli artemeterden veya kinin alternatifi olan diğer iki ilaçtan sonra buna gerek yoktur. Ayrıca selim sıtmanın (vivax sıtması gibi) tedavisinde de kullanılır.

Kombinasyon 20 mg artemeter ve 120 mg lumefantrin içeren tablet şeklindeki **Riamet** adlı preparat olarak pazarlanmıştır. Vücut ağırlığı 35 kg'ın üstünde olan erişkinlerde başlangıçta ağızdan bir kezde 4 tablet ve sonra 8., 24, 36., 48. ve 60. saatlerde dörder tablet (60 saat içinde toplam 24 tablet) verilir. Sersemlik, elektrolit bozukluğu, myokard hiperpolarizasyonunda yavaşlama (EKG'de QT uzaması) ve mide-barsak bozukluğu, iştahsızlık, bulantı ve kusma yapabilir. Ailesinde ani ölüm öyküsü olanlarda veya QT uzaması yapan diğer ilaçlarla birlikte ya da konjestif kalp yetmezliği ya da bradikardi olanlarda kontrindikedir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. Türkiye'de sıtmaya karşı, Sağlık Bakanlığının ilgili kuruluşlarınca sağlanan klorokin fosfat, pirimetamin ve primakin kullanılır. Bunlar Bakanlıkça hazırlatılır. Hastanın Sıtma Savaş Bölge Başkanlıklarına başvurarak kuruluşlarca tedavisi gerekir. Piyasa eczanelerine ilaç verilmez. Bakanlıktan sağlanamadığı takdirde dış kaynaktan ilaç sağlanarak bir uzman gözetiminde tedavi yapılabilir; sıtma olgularının yerel Sağlık Bakanlığı kuruluşuna bildirilmesi zorunludur.
2. **Klorokin fosfat müstahzarları:**
   - Bak.: Yukarıdaki not.
3. **Pirimetamin müstahzarları:**
   - Bak.: 31. Konunun sonu.
4. **Kinin müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
5. **Primakin fosfat müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
6. **Proguanil müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

32. Konu
ANTİHELMİNTİK İLAÇLAR

Helmintler ve helmintiyazis hakkında genel bilgi • I. Nematodlara karşı kullanılan ilaçlar • Pirantel pamoat • Mebendazol ve Albendazol • Piperazin • Levamizol • Filaryalara Karşı Kullanılan İlaçlar • İvermektin • Dietilkarbamazin sitrat • Metronidazol • II. Sestodlara Karşı Kullanılan İlaçlar • Niklozamid • Prazikuantel • Albendazolun Hidatik Kist Hastalığında Kullanılışı • III. Trematodlara Karşı Kullanılan İlaçlar • Prazikuantel • Metrifonat • Oksamnikin • Müstahzar Örnekleri •

Helmintler ve helmintiyazis hakkında genel bilgi

Helmint sınıfı çeşitli organizmalar (Tablo 32.1), insan vücudunda parazit olarak gastrointestinal kanal lumeninde, kan ve lenf damarları içinde ve bazı dokularda yerleşirler; toplu olarak **helmintiyazis** adı verilen bir dizi hastalığa neden olurlar. Helmintler gibi çok hücreli parazitlerin insan vücudunda yerleşmesi için **infeksiyon** deyimi kullanılabilir; eşdeğer bir deyim **infestasyon**dur. Gastrointestinal kanala yerleşen nematod ve sestod infeksiyonlarına (diğer bir deyimle infestasyonlarına) yani **barsak helmintiyazis**ine ülkemizde, özellikle çocuklarda, sık rastlanır; bu tür helmintiyazislerin çoğu, genellikle ciddi bir komplikasyon yapmadığından konak tarafından pek önemsenmez. Çoğu zaman, özellikle infeksiyon yapan parazit sayısı fazla değilse semptom yoktur veya hafiftir. Ancak barsak helmintleri çocuklarda beslenme ve büyüme bozukluğu ve bilişsel fonksiyon geriliği yapabilir. Trichuris ve kancalı kurtlar görece sık dizanteri–benzeri sendrom ve anemi yaparlar. Bazen bir kimsede birden fazla tipte helmint infestasyonuna rastlanır.

Barsak helminti olan nematodların vücuda girişleri, helmintiyazisli insanların feçesleri ile atılan yumurtaların çevre sağlığının yetersiz olduğu ortamlarda su ve besinler içinde ağız yolundan, doğrudan doğruya veya dışarda larvaya dönüştükten sonra alınmaları suretiyle olur. Bazı barsak helmintlerinin larvaları cildi delerek dolaşıma girerler (kancalı kurtlarda olduğu gibi) ve sonunda barsağa yerleşirler. Barsak helmintiyazisine karşı kullanılan ilaçlar esas itibariyle ya helminti öldürerek (**hemintisid ilaç**) ya da onu felç edip barsak çeperinden ayrılmasını sağlayarak (**helmintifüj ilaç**), hastalık etkenini dışarı atarlar. Bu ilaçlar ağız yolundan alınırlar. Bunların mide–barsak kanalından absorbe edilmeden barsak içeriği içinde kalmaları ve böylece sistemik etkilerinin (yan tesirlerinin) bulunmaması arzu edilir; fakat bu ideal koşullara uyan ilaçların sayısı fazla değildir. İlacın barsak lumeninde absorbe edilmeden kalması, buradaki helmint ile yüksek konsantrasyonda temasa gelmesine olanak verir. Eskiden barsak helmintiyazisine karşı kullanılan ilaçlar fazla toksik oldukları için ilaçtan belirli bir süre sonra müshil verilmesi tavsiye edilirdi; yeni ilaçlarla buna genellikle gerek yoktur. Müshil gerektiğinde tuzlu müshiller olan magnezyum sülfat veya sodyum sülfat kullanılır. Majistral reçete ile eczaneden alınıp erişkinde 15–30 g dozunda ve çocuklarda 0.2–0.4 g/kg dozunda, bir bardak suda çözülerek ağızdan alınırlar. Gebelerde antihelmintik ilaçların bir kısmı kontrindike olduğu gibi, müshil verilmesi de kontrindikedir. Magnezyum sülfat böbrek yetmezliği olanlarda, sodyum sülfat ise konjestif kalp yetmezliği olanlarda ve kontrol altına alınmamış hipertansiyonlarda kullanılmamalıdır.

TABLO 32.1

İnsanda helmintiyazis'e neden olan bazı önemli parazitler

I. Nematodlar	**II. Sestodlar**
Ascaris lumbricoides	Tania saginata
Enterobius (Oxyuris) vermicularis	Taenia solium
Ancylostoma duodenale	Hymenolepis nana
Necator americanus	Diphyllobotrium latum
Trichuris trichiura	Echinococcus granulosus
Strongyloides stercoralis	
Trichinella spiralis	
Trichostrongylus türleri	**III. Trematodlar**
Larva migrans	Schistosoma haematobium
	Schistosoma mansoni
Filaria'lar:	Schistosoma japonicum
Oncocerca volvulus	Fasciola hepatica
Wuchereria bancrofti	
Dracunculus medinensis	
Brugia malayi	
Loa loa	

Helmintin veya onun larva ve diğer şekillerinin damarlar veya dokularda yerleşmesi durumu, **sistemik helmintiyazis** diye adlandırılır. Bu durumda çeşitli komplikasyonların meydana gelmesi ve klinik belirtilerin ortaya çıkması olağandır. Sistemik helmintiyazis, barsak helmintiyazisi kadar sık görülen bir durum değildir. Türkiye'de görülen ve nisbeten yaygın olan sistemik helmintiyazis, kistik hidatid hastalığı (hidatidoz) ve alveoler hidatid hastalığıdır. Güneydoğu bölgemizde nehir boylarında endemik olarak Schistosoma hematobium infeksiyonuna rastlanır.

Ülkemizde helmintiyazis, genelde en sık görülen hastalık türü sayılabilir; kapsamlı prevalens incelemesi yapılmamıştır. Helmintiyazis özellikle dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde yer alan ülkelerde yaygındır. Yeryüzünde yaklaşık bir milyar insanın Ascaris ile, yaklaşık aynı sayıda insanın Ancylostoma–Necator ile, 300 – 500 milyon kişinin Enterobius (Oxyuris) ile, 180 milyonun Schistosoma ile, 60 milyonun tenya türleri ile ve 20 milyonun Onchocerca ile infekte olduğu kestirilmiştir.

Helmintlerin ve anthelmintik ilaçların sınıflandırılması: Helmintler zoolojik sınıflandırmada **nematod'lar** (filaryalar dahil), **sestod'lar ve trematod'lar** olmak üzere alt–gruplara ayrılırlar; Anthelmintik ilaçlar (antihelmintik şeklinde de yazılabilir), göreceli selektif etkileri nedeniyle bu alt gruplara uyan bir özgüllük gösterirler. Onun için, kullanıldıkları alt–gruplara göre sınıflandırılırlar. Ancak, bazen bir alt–gruptaki helmintleri öldüren bir ilacın diğer

alt–gruptakine karşı da etkili olduğunu hatırda tutmak gerekir. İnsanda helmintiyazis yapan organizmalar Tablo 32.1'de gösterilmişlerdir.

I. NEMATODLARA KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR

Pirantel pamoat (pirantel embonat): Ascaris, Oxyuris, ve Trichostrongylus infestasyonlarında en tercih edilen iki ilaçtan biridir (diğeri mebendazol). Tek doz halinde kullanılması, etkinliğinin yüksekliği ve ayn tesirlerinin seyrek ve hafif oluşu, ayni parazitlere karşı etkili diğer ilaçlara tercih edilmesinin nedenleridir. Trichuris ve Strongyloides'lere etkisizdir.

Kimyaca tetrahidroprimidin türevidir. Helmintlerin çizgili kaslarında nikotinik kolinerjik reseptörleri aktive ederek ve antikolinesteraz etkinliği ile depolarizasyon yapar ve buna bağlı olarak kontraktür şeklinde kasılma ve **spastik felç** oluşturur. Bu etki pirerazin'inkinin tersidir. Pirantel pamoat'ın çizgili kastaki etkilerini piperazin antagonize eder. Bu nedenle, iki ilacın bir arada kullanılması tavsiye edilmez.

Ağız yolundan alındığında az absorbe edilir; verilen dozun yarıdan fazlası feçeste kalır; absorbe edilen, dolayısıyla idrarda çıkan değişmemiş ilaç ve metabolitlerinin miktarı verilen dozun ancak % 7'si dolayındadır.

Askariyazis'te ağızdan 11 mg (baz eşdeğeri)/kg (en fazla 1 g) **tek doz** verilir. Çiğneme tableti veya oral süspansiyon şeklinde preparatları vardır. Kür (tam şifa) oranı % 85 – 100 olarak bildirilmiştir. **Oksiyuriyazis'te** aynı doz verilir ve 2-3 hafta sonra tekrarlanır; kür oranı % 95'ten fazla bulunmuştur. **Ancylostoma duodenale** infestasyonlarında da aynı dozda bir kez verilir; kür oranı % 90'ı geçer. **Necator americanus**'a karşı etkinliği düşüktür; ancak bu dozda üç gün peşpeşe verildiğinde kür oranının % 95'a yaklaştığı bildirilmiştir. Kancalı kurt ve askaris **karma infeksiyonu** varsa helminti eksite edip hareketliliğini başlangıçta artıran pirantel, onların apendiks lumenini veya koledok kanalını tıkamasına ve bazen barsak perforasyonuna neden olabildiğinden tavsiye edilmez.

İlacın oksiyur yumurtaları üzerine etkisi bulunmadığından, tedaviden sonra **otoinfeksiyon** olasılığı vardır; bunun önüne geçmek için ilk uygulamanın ardından 2–3 haftalık (3 haftayı aşmayan) bir aradan sonra oksiyuriyazis'te ikinci bir uygulamanın daha yapılması tavsiye edilir. Çünkü ilk kürle bütün oksiyurlar kalın barsaktan atılmış olsa bile, tedavi gününden önce ağız yolundan alınan yumurtalar veya tedaviden sonra perine bölgesinde kalıp elle ağıza taşman yumurtalar barsakta açılarak kalın barsakta yeniden ufak ölçüde bir infeksiyona neden olabilirler. İkinci uygulama bu kalıntıların temizlenmesi için yapılır. Diğer ilaçlarla oksiyuriyazis tedavisinde de **aynı şekilde hareket edilir.** Oksiyur barsakta en fazla 6 hafta yaşar ve ölür. Yeni oksiyurler ağızdan yeniden alınan yumurtaların açılması ile oluşur.

En sık görülen yan tesirleri, bulantı, kusma, diyare, karın krampı, başdönmesi, başağrısı ve uyuşukluktur. Daha seyrek olarak uykusuzluk, ciltte döküntü, ateş, kesiklik ve serum hepatik transaminazlarının düzeyinde yükselme yapar. Piperazine göre daha sık yan tesir oluşturur. Gebelerde kullanılabilmesi, mebendazol, albendazol ve tiabendazol gibi benzimidazol türevi ilaçlara göre üstünlük sağlar. 2 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği belli değildir; onlara verilmemelidir. Karaciğer bozukluğu olanlarda da kontrindikedir.

Mebendazol ve albendazol: Mebendazol ve albendazol benzimidazol karbamat türevi, geniş spektrumlu ve güçlü antihelmintik etkinlik gösteren ilaçlardır.

Mebendazol, kancalı kurt ve Trichuris trichiura infestasyonlarının tedavisinde en fazla tercih edilen ilaçtır. Ascaris, Oxyuris ve Trichostrongylus infestasyonlarında en fazla tercih edilen iki ilaçtan biridir (diğeri pirantel pamoat). Karma infestasyonların tedavisinde de tercih edilir. Bir incelemede Trichuris infestasyonlarında % 68 oranında tam şifa (% 98 oranında, yumurta sayısında azalma) yapmıştır; farklı incelemelerde askariyazis'te tam şifa oranı % 99 ve oksiyuriyaziste % 96 olarak bulunmuştur.

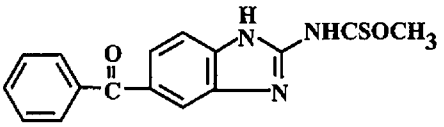
Daha lipofilik olması nedeniyle, mide–barsak kanalından daha fazla absorbe edilen **albendazol,** dokularda yerleşen helmintlere bağlı trişinozda, köpek ve kedi kancalı kurtlarının migrant şeklinin yaptığı viseral ve kutanöz larva migransta, ekinokokozda ve T.soliumun yaptığı nörosistiserkozda mebendazola tercih edilir. Ayrıca barsak lumenindeki Strongyloides'lere ve kancalı kurtlara (çocuklarda) daha etkilidir.

Helmintlerin örtü (tegumental) ve intestinal hücrelerinde **sitoplazmik mikrotübülleri yok ederler,** asetilkolinesteraz salgılanmasını, mitokondriyel fumarat reduktaz enzimini, **glukoz transportunu** ve **alımını** (uptake'ini) **inhibe ederler;** glikojen boşalması ve oksidasyon-fosforilasyon kenetinde bozulma yaparlar. Helmintin birkaç gün içinde ölümüne neden olurlar. Anthelmintik etkisi, duyarlı helmintlerin beta-tübülini'ne yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak **mikrotübül oluşmasını** (polimerizasyonunu) bozmalarına bağlıdır. Memeli hücrelerinin mikrotübülünü etkilemezler. Bu iki ilacın öldürücü etkisine, özellikle yumurtadan yeni çıkan larvalar duyarlıdır. Askaris ve Trichuris yumurtalarını öldürebilirler (ovisidal etki) Bazı filarya türlerine karşı da etkilidirler. Tenyalara karşı etkinlikleri yetersiz derecedir.

Mebendazol mide–barsak kanalından yaklaşık olarak % 20 oranında absorbe edilir. Kanda büyük oranda proteinlere bağlanır ve karaciğerde hızlı metabolize edilir.

Askariyazis, kancalı kurt, trikuriyazis ve trikostrongiliyazis infestasyonlarında ağızdan günde iki kez (sabah ve akşam) 100 mg dozunda **3 – 4 gün süre** ile verilir. 100 mg'lık tablet şeklinde çiğnenerek yutulur. Oksiyuriyazis tedavisinde **tek doz** halinde 100 mg verilir ve 2–3 hafta sonra bu doz tekrarlanır; nedeni yukarıda açıklanmıştır. Çocuklara da aynı dozlarda verilir; 2 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır.

Absorpsiyon oranı düşük olduğundan sistemik toksisitesi önemsizdir. Mide–barsak kanalının tahrişine bağlı olarak bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı yapabilir. Küçük çocuklarda ağızdan askaris atılmasına neden olduğu nadir de olsa bildirilmiştir. **Gebelere verilmemelidir;** deney hayvanlarında embriyotoksik ve teratojenik etkisi olduğu saptanmıştır.



Mebendazol

Albendazol, mebendazolun 5 numaralı pozisyonunda benzoyl grubu yerine propiltiyo grubu içeren bir analogudur. Antihelmintik spektrumu, etki mekanizması ve kullanılış yerleri bakımından mebendazola benzer. Ondan daha fazla lipofilik olduğu için mide–barsak kanalından daha yüksek bir oranda absorbe edilir. Bu iki ilaç aynı miktarda ağızdan alındıklarında, albendazolun kanda yaptığı etkin ilaç ve metabolit konsantrasyonu, mebendazolunkine göre çok daha yüksek olur. Karaciğerde, albendazol sulfokside dönüşür; bu metabolitin de antinematodal etkisi vardır ve enterohepatik dolanıma girdiği için ilacm etki süresini uzatır. Absorpsiyonunun fazla olması nedeniyle, albendazol, duyarlı **sistemik helmint infeksiyonlarında** mebendazola tercih edilir.

Ascaris, Oxyuris, Trichuris ve kancalı kurt infeksiyonlarında tercih edilmez. Bir sestod türü olan Echinococcus granulosus'un yaptığı **kistik hidatid hastalığında** ve Echinococcus multilocularis'in gene karaciğerde yaptığı **alveoler hidatid hastalığında** en tercih edilen ilaçtır; kullanılışına sestodlarla ilgili bölümde değinilmiştir. Teniaziste ortaya çıkan **sistiserkozis'in** tedavisinde en tercih edilen iki ilaçtan biridir (diğer prazikuantel). Ciltteki larva migrans'ın tedavisinde de kullanılır.

Sistiserkozis tedavisinde günde 15 mg/kg dozunda ve üçe bölünerek 30 gün süre ile verilir; gerekirse kür tekrarlanır. **Strongyloides stercoralis** infeksiyonunda tiabendazola alternatif olarak günde 2 kez 400 mg üç gün kullanılır. Bu infeksiyonda **otoinfeksiyon riski** bulunması nedeniyle gerekirse üç hafta sonra ikinci bir kür yapılır.

Seyrek olarak diyare ve karın ağrısı yapar; nadiren lökopeni, alopesi ve serum transaminazlarında artma yapar. Mebendazol gibi embriyotoksik ve teratojeniktir.

Pirerazin: Ascaris lumbricoides ve Enterobius (Oxyuris) vermicularis'e karşı çok etkilidir. Kimyaca heksahidrat şeklinde bulunur (bunun % 44'ü piperazin'dir) ve tıpta kullanılan piperazin tuzlarının miktarı heksahidrat eşdeğeri olarak ifade edilir. Başlıca tuzları, sitrat, fosfat, tartrat ve kalsiyum edetat'ıdır.

Piperazin tuzları ağız yolundan alınırlar; ince barsaktan piperazin çabuk ve tam bir şekilde absorbe edilir. Bu özelliğe sahip bir ilacın nasıl olup da kalın barsakta yerleşen helmintleri etkilediği henüz anlaşılmamıştır. Vücutta kısmen biyotransformasyona uğrar ve kısmen de değişmeden böbreklerden itrah edilir.

Piperazin, askaris ve oksiyurlarda nöromüsküler kavşakta iyon kanallarını bozarak kas membranını hiperpolarize eder ve impuls aşırımını bloke eder. Bu kavşaklarda asetilkolin'in kasıcı etkisini azaltır. Sözkonusu etki sonucu piperazin askaris ve oksiyurlarda **gevşek felç** yaparak onların, barsağın peristaltik hareketleri ile canlı olarak dışarı atılmasını sağlar. Memeli nöromüsküler kavşağında da zayıf bloke edici etkisi olduğu deneysel olarak gösterilmiştir.

Piperazin tuzları **askariyazise karşı** çocuklar ve erişkinlerde ağızdan günde bir kez 75 mg/kg dozunda (en fazla 3.5 g), **iki gün peşpeşe** verilir. Bu şekildeki bir dozlamla % 100'e yakın bir oranda şifa elde edildiği bildirilmiştir. **Oksiyuriyazis'e karşı,** günde tek doz halinde 65 mg/kg dozunda (en fazla 2.5 g), **8 gün süreyle** verilir; son dozdan 2 – 3 hafta sonra bu 8 günlük uygulamanın tekrarı gerekir. Ancak pirantel ve mebendazol gibi tek dozla tedaviye olanak veren ilaçların çıkmasıyla bu indikasyonda önemini kaybetmiştir. **Sadece askariyaziste** kullanılması tavsiye edilir.

Piperazin yan tesiri az olan ilaçlardan biridir. Seyrek olarak bulantı, kusma, baş dönmesi, ürtiker ve kaslarda güçsüzlük yapar. Nadiren, alerjik hepatit, ateş, artralji ve serum hastalığı yapar; ataksi ve görme bozukluğu oluşturur; grand mal veya petit mal epilepsili hastalarda nöbeti sıklaştırabilir. Böbrek yetmezliği olanlarda birikerek nörotoksik etki yapabilir. Gebelerde kullanılabilir.

Levamizol: Kimyaca bir imidazotiazol türevidir; D, L–tetramizol'un etkili olan L–izomeridir. Ascaris ve Trichostrongylus'a karşı tek doz halinde verildiğinde bile güçlü etkinlik gösterir. Oxyuris ve kancalı kurtlara karşı da etkili ise de daha etkin diğer ilaçların varlığı nedeniyle tercih edilmez. Etki mekanizması pirantelinkine benzer; helmintte **spastik felç** yapar; helmintlere özgü bir mitokondriyel enzim olan **fumarat redüktazı** inhibe etmesi de antihelmintik etkisine katkı yapar. Antihelmintik etkisinden başka, **immünostimülan** etkisi de vardır; İmmünostimülan ilaç olarak kullanılışına 37. Konuda değinilmiştir. Mide–barsak kanalından ileri derecede ve çabuk absorbe edilir. SSS dahil bütün dokulara dağılır; karaciğerde konsantre edilir. **Ascaris ve Trichostrongylus** infestasyonlarında erişkinlerde ağızdan 120-150 mg **tek doz şeklinde** verilir. Ascaris tedavisinde % 86–100 oranmda ve Trichostrongylus tedavisinde % 95'in üstünde kür (tam şifa) sağlar.

Yan tesirleri genellikle hafiftir. Alanların yaklaşık % 10'unda bulantı, kusma, kramp biçiminde karın ağrısı, başağrısı, baş dönmesi, kesiklik ve cilt döküntüsü yapar. İmmünostimülan olarak uzun süre kullanıldığında daha sık ve daha ciddi bazı yan tesirler oluşturur. Fatal agranulositoz yapabilir.

Tiabendazol: Suda hemen hemen hiç çözünmeyen benzimidazol türevi bir ilaçtır. Antihelmintik etkisi yanında antiinflamatuvar etkisi de vardır. **Fumarat redüktazı inhibe ederek** helmint üzerinde toksik etki yapar. Bazı türlerde sitoplazmik **mikrotübülleri yok eder.** Viseral larva migrans (toksokariyazis) ile ciltteki larva migrans'a karşı ve Strongyloides stercoralis infeksiyonunda en fazla tercih edilen ilaç olan albendazolun alternatifidir. Kullanılışına ve diğer özelliklerine Kitabın 8. Baskı 1. Cilt s.342'de değinilmiştir.

FİLARYALARA KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR

Nematod sınıfına giren helmintler olan filaryalara karşı kullanılan ilaçlar **ivermektin** ve **metronidazoldur.** Bazı filaryalara karşı, nefrotoksik bir ilaç olan ve sadece i.v. verilebilen **suramin** de etkilidir.

İvermektin: Semisentetik bir makrosiklik lakton'dur. Streptomyces avermitilis'ten elde edilen avermektin B'nin dihidro türevidir; bu maddenin sek–butil ve propil homologlarının karışımından ibarettir. Veteriner hekimlikte hayvanların helmintiyazislerinin ve ayrıca ektoparazit olan artropod (böcek) türlerinin çoğunda etkili bulunmuştur. **Geniş spektrumlu** bir antihelmintik ilaçtır. **Filaryalara** ve Strongyloides, Ascaris, Trichuris ve Oxyuris gibi **barsak nematodlarına karşı** etkilidir. Barsak nematodlarından en fazla **Strongyloides stercoralis**'i etkiler. Oxyuris'e karşı pirantel pamoat ve mebendazol'un alternatifidir. Başlangıçta, filaryalara karşı geliştirilmiştir ve daha sonra barsak nematodlarına da etkili olduğu görülmüştür. Bir filarya türü olan **Oncocerca volvulus**'a karşı en tercih edilen ilaçtır ve dietilkarbamazin'in yerini almıştır. **Güçlü mikrofilarisid** etkisi vardır ve Oncocerca'nın cilt ve gözdeki mikrofilaryalarını, hızlı bir şekilde yok eder. Erişkin mikrofilaryalara karşı etkinliği zayıftır. Onkoserkiyaziste ağızdan 150 µg/kg'lık **tek doz halinde** verilir ve mikrofilarya sayısında yaptığı ileri derecedeki düşme aylarca devam ettiğinden, bu doz 6–12 ayda bir tekrarlanır. Lenfatik filaryazis etkeni olan filaryalara karşı 400 µg/kg tek doz verilir. Strongyloides infeksiyonuna karşı ağızdan günde 200 µg/kg dozunda 2 gün verilir.

Etki mekanizması memelilerde bulunmayan, fakat parazit kas hücrelerinde bulunan glutamatla açılan membranal klorür kanallarını bloke etmesi ile ilişkilidir. Bunun sonucu olarak parazitte tonik kasılma yapar, onları hareketsiz hale getirir ve yeme fonksiyonlarını bozar. Duyarlı helmintlerde GABAerjik sinaplarda **GABA'nın etkinliğini artırmasının** ve **embriyojenezi bozmasının** antinematodal etkide rol oynadığı da ileri sürülmüştür. GABAerjik sinir uçlarından GABA (gama–aminobutirik asid) salıverilmesine neden olur.

Yan tesirleri dieltilkarbamazinkilere göre daha seyrek ve daha hafiftir. Ateş, pruritus, başağrısı, eklem ve kemik ağrısı ve lenf düğümlerinde duyarlık yapabilir; nadiren hipotansiyona neden olur.

Dietilkarbamazin sitrat: Piperazin türevi filarisid bir ilaçtır. Wuchereria bancrofti, W. malayi ve Loa loa'nın kanda bulunan mikrofilaryalarını süratle yokeder. Olgun filaryalar üzerine etkisi yetersizdir. Dracunculus medinenensis infestasyonuna ve onkoserkiyazis'e karşı da etkilidir. Yan tesirleri nisbeten fazladır; en ciddi olanları gözde korioretinal zedelenme ve optik nörittir. Bu ilaç hakkında ayrıntılı bilgi Kitabın 3. Baskısının 1. Cildinde vardır (bkz. s. 845).

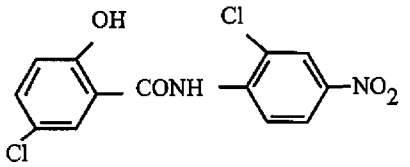
Metronidazol (bak 23. Konu): Dracunculus medinensis'e (Medine filaryasına) karşı ağızdan günde 3 kez 500 mg dozunda 5–7 gün uygulanır.

II. SESTODLARA KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR

Bunlar: niklozamid ve prazikuanteldir. Bir sıtma ilacı olan ve belirgin tenyasid etkisi olan mepakrin hidroklorür bazı ülkelerde kullanılır. Türkiyede yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle terk edilmiştir.

Niklozamid: Klorosalisilamid türevi ve suda (çözünmeyen tenyasid bir ilaçtır. Taenia saginata ve Hymenolepis nana'ya karşı en fazla tercih edilen iki ilaçtan biri veya ikinci ilaçtır (diğeri prazikuantel). T. solium'a karşı tavsiye edilmez; sistiserkoz yapma riski daha düşük olan prazikuantel bu indikasyonda niklozamide tercih edilir. Ancak T.solium taşıyanlarda niklozamidin sistiserkoz riskinin sanıldığı kadar fazla olmadığı anlaşılmıştır. Türkiyede domuz besiciliği önemsiz düzeyde olduğu için T.solium infeksiyonu olağan dışıdır. Niklozamidin tenya tedavisinde kür (tam şifa) oranı % 90'ın üstündedir. H. nana'da biraz daha düşüktür (% 75 dolayında). Mide–barsak kanalından görünüşe göre hiç absorbe edilmez; bu ilacı ağızdan alanların kan ve idrarında, halen varolan kimyasal yöntemlerle niklozamidin veya metabolitinin varlığı gösterilememiştir.

Olasılıkla, sestodların, **anaerobik metabolizmasını** inhibe etmek ve hücreye glükoz alımını (uptake'ini) ve mito-



Niklozamid

kondrilerde ADP'den ATP sentezlenmesini bozmak suretiyle **ölümlerine neden olur.** Barsakta bu ilacın etkisi altında **ölen tenyalar** kolayca parçalanırlar ve skoleks (baş) ve proglotidleri (segmentleri), kolayca proteolizle **sindirime uğrayabilir.** Bundan dolayı bu ilaçla tedaviden sonra **skoleksin** feçeste çıkıp çıkmadığını araştırmak anlamsız olur (skoleks tedaviden sonra barsakta kalmışsa birkaç ayda yeniden erişkin tenya oluşur). Eğer tedaviden sonra üç ay içinde hasta, segment çıkarmazsa skoleksin çıkmış olduğuna ve tedavinin başarılı olduğuna hükmedilir.

Erişkinler tarafından, sabah aç karna bir kezde 0.5 gramlık 4 tabletini (2 g'lık tek doza eşit) **iyice çiğnedikten sonra su** ile yutmak suretiyle alınır. 2 – 8 yaşlar arasındaki çocuklara 1 g, 2 yaşından küçüklere 0.5 g dozunda verilir. Belirtilen toplam dozlar iki eşit kısma bölünerek 1 saat ara ile verilebilir. T. solium olguları hariç, ilacın arkasından **müshil verilmesi** zorunlu değildir; ancak skoleks'in sindirime uğramadan çıkmasını sağlamak ve böylece tedavinin başarı ile sonuçlandığına emin olabilmek için feçeste skoleks aramak amacıyla, ilaç verilmesi bittikten 3–4 saat sonra bir müshil verilebilir; müshil uygulanmasına karşın skoleks kısmen sindirilmiş olabilir. Tabletlerin çiğnenmeden alınması başarı oranını düşürür. Küçük çocuklara tableti, ezilip toz edildikten sonra su ile karıştırılarak verilir. İlaç alındıktan 2 saat sonra yemek yenebilir. Ancak o gün ve ertesi gün alkol alınmamalıdır; barsakta kalan ilacın absorpsiyonunu artırabilir. Kronik kabızlık çeken kimselerin ilaçtan iki saat sonra müshil alması gerekir.

Hymenolepis nana'nın, barsak villuslarında yerleşmiş olan sistiserkoidlerine etkili değildir; sadece barsak lumenindeki olgun parazite etkilidir. Sistiserkoidlerin tümünün gelişerek kaybolması için yaklaşık 4 gün gerekir; bu nedenle niklozamid bu parazite karşı tenya için yukarıda belirtilen dozda her gün bir kezde verilerek **5–7 gün süre**

ile kullanılır. Beş günlük aradan sonra ikinci bir 5–7 günlük uygulama yapılmasını tavsiye edenler de vardır.

Yan tesirleri nadir olan az sayıdaki ilaçlardan biridir. Gebelerde ve yaşlı düşkün hastalarda kötü bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Nadiren bulantı, kusma ve karın ağrısı yapar.

Niklozamid sestod yumurtaları üzerine etkisizdir; bu nedenle **T. solium infestasyonlarında** zaten doğal olarak var olan **sistiserkoz riski,** niklozamidle zedelenmiş gebe tenyalardan barsakta bol miktarda yumurta açığa çıkması ve larvaya dönüşmesi sonucu artabilir. Bu parazite karşı prazikuantelin kullanılamadığı durumlarda, niklozamid kullanma zorunda kalınırsa ilaçtan iki saat sonra tuzlu bir müshil verilmesi şarttır; böylece tenyanın kısa zamanda atılması, sistiserkoz riskini azaltır. Kusma, duodenumdan mideye ters periltaltizmle geçişi ve böyle sistiserkoz riskini artırabildiği için bulantı olduğunda antiemetik ilaç da verilebilir. Doku ve özellikle beyin sistiserkozu, ilaçla tedavisi zor bir durumdur.

Prazikuantel: Geniş spektrumlu bir antihelmintiktir. Şistozomiyazisin tedavisi için geliştirilmiştir. Farmakolojik özelliklerine ileride değinilmiştir. Niklozamidin aksine mide–barsak kanalından % 80 gibi yüksek bir oranda absorbe edilmesine karşın barsaktaki tenyalara onun kadar ve H. nana'ya karşı ondan da güçlü etkilidir. H. nana infestasyonlarının tedavisi için tek doz halinde ağızdan 25 mg/kg verilir; başarı oranı 5 gün verilen niklozamid ile elde edilene aşağı yukarı eşittir. **T. saginata ve T. solium'a karşı** hafif bir kahvaltıdan sonra 10 – 20 mg/kg'lık tek dozda verilir. T. solium'a karşı ilaç verildikten 2 saat sonra tuzlu müshil verilerek ölmüş tenyanın barsaktan hemen uzaklaştırılması gerekir.

T. solium'a bağlı **sistiserkozun tedavisi** için de kullanılır; halen sistiserkoza karşı en etkili antihelmintik ilaçtır. Bu amaçla günde 50 mg/kg 14 gün verilir; bu günlük doz 3 eşit kısma bölünerek 4 – 6 saat ara ile verilir. Sistiserkin tam veya kısmen yok olmasına neden olur; yeterli sonuç alınmadı ise kür 3 – 6 ay sonra tekrarlanır. **Serebral sistiserkoz** varsa, ölen sistiserkin beyinde yapacağı tehlikeli iltihabi reaksiyonu baskılamak için, birlikte glukokortikoid de verilir (14 gün süre ile ağızdan günde 30 – 40 mg prednizon veya eşdeğeri gibi). Oküler ve spinal sistiserkozda kullanılmamalıdır; bu durumlarda metrifonat veya albendazol ile tedavi yapılabilir. Diphyllobotrium (balık) tenyasına karşı da etkilidir.

Dört yaşındaki veya daha küçük çocuklarda güvenliliği saptanmadığından kullanılmamalıdır. Gebelerde, gerekirse kullanılabilir. Süte belirgin derecede geçtiği için ilaç alan annelerin 72 saat emzirmemesi tavsiye edilir. Yan tesirlerine ileride değinilmiştir.

Albendazolun hidatid hastalığında kullanılışı: Hidatid hastalığının iki tipinde de (i) cerrahi girişime yardımcı olarak ve (ii) girişimden sonra nüksü önlemek için veya (iii) cerrahi girişim mümkün olmayan olgularda tek başına birincil tedavi olarak uygulanır. **Kistik hidatidde** 60 kg'dan yukarı ağırlıktaki erişkinlerde günde 800 mg 2–3 doza bölünerek 28 günlük kür halinde verilir; 14 gün aradan sonra 1 veya 2 kür daha **(toplam 2 veya 3 kür)** uygulanır. Cerrahi girişime yardımcı olarak veriliyorsa girişimden önce iki kür uygulanır. Girişim sırasında buna karşın canlı parazit görülmüşse veya cerrahi girişimden önce uygulama yapılmamış ya da kısa süre yapılmışsa girişimden sonra iki kür uygulanır.

Alveoler hidatidde aynı şekilde cerrahi girişime yardımcı olarak kullanılır. Ancak bu durumda hastanın inoperabl olma olasılığı kistik hidatiddekinden daha yüksektir ve bu durumda kürler halinde **bir yıl veya daha uzun süre** vermek gerekir. Çocuk dozu günde 10 mg/kg'dır.

Hidatid hastalığında kullanılan yüksek dozlardaki albendazola hastaların dayancının görece iyi olduğu saptanmıştır. Mide tahrişine bağlı bulantı ve kusma ile öksürük yapabilir. Karaciğerde geçici fonksiyon bozukluğu ve serum AST düzeyinde artma olabilir. Olguların % 5'e kadar varan bir bölümünde nötropeni olur. Nadiren glomerülonefrit ve agranülositoz yaptığı bildirilmiştir. Ayrıca kist rüptürüne ve antijen salıverilmesine bağlı kaşıntı, cilt döküntüleri, ateş, eozinofili ve kist bölgesinde ağrı gibi yan tesirler de oluşabilir.

III. TREMATODLARA KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR

İnsanda hastalık yapan trematodların başlıcaları, **Schistosoma haematobium, S. mansoni ve S. japonicum**'dur. Bunlardan sadece birincisine bağlı infeksiyon (mesane şistozomiyazisi) ülkemizde Güneydoğu illerinde nehir (Dicle ve Fırat) kenarlarında yaşayanlarda görülmüştür. **Fasciola hepatica** esas olarak kasaplık hayvanlarda bulunur; insanda nadiren infestasyon yapar. Buna karşı **bitionol** (30 – 50 mg/kg, gün aşırı, 10–15 doz) veya emetin (günde 20–65 mg, i.m. veya s.k., 8–10 gün), dehidroemetin (günde 1 mg/kg, i.m. veya s.k., 10 gün) veya klorokin (günde 2 kez 250 mg 6 hafta) kullanılır. **Heterophyes heterophyes** adlı trematod Türkiye'de hayvanlarda bulunur, fakat insanlarda bulunduğu bildirilmemiştir. Bunun barsakta yaptığı infestasyona karşı tetrakloretilen ve niklozamid kullanılabilir. Paragonimus westermani ve Clonorchis sinensis gibi trematodlar ülkemizde ve yakın çevremizde bulunmaz.

Şistozomiyaziste kullanılan başlıca ilaçlar olan üç ilaca aşağıda değinilmiştir.

Prazikuantel: Prazinoizokinolin türevi olan bir ilaçtır. **Geniş spektrumlu yeni bir şistozomisiddir.** İlk olarak veteriner hekimlikte tenyasid olarak kullanılmak üzere çıkartılmıştır; insandaki tenya infestasyonlarının tedavisinde de yararlı bulunmuştur. Her üç Schistosoma türüne ve ayrıca T. saginata ve solium dahil **sestodlara** karşı en tercih edilen ilaçtır (Tablo 32.3).

Her üç Schistosoma türüne karşı da etkili olması ve insanda yan tesirlerinin görece az olması bakımından üstünlük gösteren bir şistozomisid'dir. Gerek erkek ve gerekse dişi bireylerin hem erişkin ve hem de olgunlaşmamış şekillerine etkilidir. Duyarlı helmintlerin kas hücrelerinde, düşük konsantrasyonlarda önce kasılmaları artırır ve sonra spastik felç yapar; bunun sonucu şistozomalar gibi ven çeperine tutunan helmintler tutunma yerlerinden koparak ön-

lerindeki organlara (örneğin şistozomalar mezenterik venlerden karaciğere ve mesane venlerinden akciğere) sürüklenirler veya sestodlar gibi barsak çeperine tutunan helmintler barsaktan dışarı atılırlar. Prazikuantel hızlı gelişen bu etkisine ilave olarak, duyarlı parazitlerin dış yüzünü örten tegumental hücreleri bozar, bu hücreler içinden parazitin içine Ca^{2+} iyonlarının geçişini artırır ve helmintleri **immünolojik sataşmaya elverişli** hale getirir; böylece dokudaki helmintlerin konağın immün savunma hücreleri tarafından fagositozla yokedilmesi mümkün olur. Bağışıklığı baskılanmış (immünsüpresyon yapılmış), deney hayvanlarında anthelmintik etkilerinin azaldığı görülmüştür.

Mide–barsak kanalından % 80 oranında ve hızlı bir şekilde absorbe edilir. Biyotranformasyonu da hızlıdır; karaciğerde ilk geçiş olayına maruz kalır. Eliminasyon yarılanma ömrü 1–1.5 saat olarak bulunmuştur. **Schistosoma'lara karşı** 40–60 mg/kg'lık toplam dozda tek doz halinde ağızdan verilebilir. S. mansoni ve haematobium infestasyonlarında bu toplam doz 4–6 saat ara ile **iki kez 20 mg/kg şeklinde** uygulanır. S. japonicum'da bölünmüş dozlar 30 mg/kg'dır.Prazikuantelin toplam dozunun bir kez yerine 4–6 saat ara ile iki kezde verilmesi halinde daha az oranda yan tesir yaptığı ve etkililiğinin değişmediği bildirilmiştir. Sestod infestasyonlarında ve sistiserkozda kullanılışına, ilgili kısımda daha önce değinilmiştir. Prazikuantel klonor kiyazis, opistorkiyazis, paragonimiyazis ve fasioliyazis'in tedavisinde de kullanılır.

Yan tesirlerinin başlıcaları başağrısı, başdönmesi, bulantı ve kusma, iştahsızlık, kesiklik, uyuşukluk, sedasyon, karın ağrısı, feçesin yumuşaması, kaşıntı, ürtiker, artralji, myalgi ve hafif ateştir. İlacın yemeklerden sonra alınması gastrointestinal yan tesirlerini azaltır. Sedatif etkisi nedeniyle prazikuantel alanların o gün motorlu araç kullanmamaları tavsiye edilir. Deneysel incelemelerde teratojenik ve karsinojenik olmadığı bulunmuştur; ancak Salmonella testi (Ames testi)'nde ko–mutajenik etkisi olduğu görülmüştür. Gebelerde, mutlaka gerekiyorsa kullanılabilir. Emziren annelerin ilacı aldıktan sonra 72 saat süt vermemesi tavsiye edilir. Dört yaşındaki veya daha küçük yaştaki çocuklarda güvenliliği saptanmadığından kullanılmaması tavsiye edilir.

Metrifonat: Organik fosfatlı bir antikolinsterazdır. Uzun yıllar pestisid olarak evlerde böcek savaşımı için ve veteriner hekimlikte ektoparazitlere karşı kullanılmıştır. Vücutta non–enzimatik bir reaksiyona uğrayarak etkin şekli olan **diklorvos**'a dönüşür; bu metabolit güçlü bir antikolinesteraz etki gösterir. Sistiserkoz'a karşı da etkili bulunmuştur. S. haematobium'a karşı etkilidir. Prazikuantelin'in çıkmasıyla bu indikasyonda ikinci sıraya düşmüştür. Farmakolojisine Kitabın 4. Baskısının 1. Cildinde değinilmitir (bkz. s. 897).

Oksamnikin: Aminometiltetrahidrokinolin türevi bir ilaçtır; **S. mansoni'ye karşı** etkili bir şistozomisiddir. Mezenterik venlerde yerleşmiş olan bu parazitin, olasılıkla nöromüsküler aşırımını bozarak hareketliliğini azaltır; karaciğere sürüklenmesine ve orada tahrip edilmesine neden olur. Görece toksik bir ilaçtır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

A. NEMATODLARA KARŞI KULLANILANLAR

1. **PİRANTEL PAMOAT MÜSTAHZARLARI**
   - Kontil Çiğneme Tableti (Hüsnü Arsan): 250 mg pirantel pamoat, 6 tablet/kutu.
   - Kontil Süspansiyon (Hüsnü Arsan): 250 mg pirantel pamoat /5 ml, 15 ml şişe/kutu.
2. **MEBENDAZOL MÜSTAHZARLARI1**
   - Vermazol Çiğneme Tableti (İ.E.Ulagay): 100 mg mebendazol, 30 tablet/kutu.
3. **ALBENDAZOL MÜSTAHZARLARI1**
   - Andazol Film Tablet (Biofarma): 200 mg albendazol, 6 ve 40 tablet/kutu; 400 mg albendazol, 3 ve 60 tablet/kutu.
   - Andazol Süspansiyon (Biofarma): 200 mg albendazol/10 ml, 60 ml şişe/kutu.
4. **PİPERAZİN MÜSTAHZARLARI2**
   - Oksiaskaril Şurup (Aroma): 600 mg piperazin heksahidrat/5 ml, 100 ml şişe/kutu.
   - Siropar Şurup (Adeka): 500 mg piperazin heksahidrat/5 ml, 100 ml şişe/kutu.
5. **LEVAMİZOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Sitrax Draje (Sanofi Aventis): 40 mg levazimol, 6 draje/kutu.
   - Sitrax Şurup (Sanofi Aventis): 40 mg levamizol/5 ml, 30 ml şişe/kutu.

FİLARYALARA KARŞI KULLANILANLAR

1. **İVERMEKTİN MÜSTAHZARLARI:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

B. SESTODLARA KARŞI KULLANILANLAR

1. **NİKLOZAMİD MÜSTAHZARLARI:**
   - Yomesan Çiğneme Tableti (Bayer): 500 mg niklozamid, 4 tablet/kutu.
2. **PRAZİKUANTEL MÜSTAHZARLARI:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
3. **ALBENDAZOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Bak. A.3

C. TREMATODLARA KARŞI KULLANILANLAR

1. **PRAZİKUANTEL MÜSTAHZARLARI:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
2. **METRİFONAT MÜSTAHZARLARI:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
3. **OKSAMNİKİN MÜSTAHZARLARI:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

1. Miktarlar baz eşdeğerini gösterir.
2. Miktarlar veya yüzdeler piperazin heksahidrat eşdeğerini gösterir.

33. Konu
EKTOPARAZİTLERE KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR

Giriş • İlaçlar hakkında genel bilgi • Piretrinler ve piretroidler • Lindan (gama benzen heksaklorür) • Malation ve karbaril • Diğer pedikulosidler ve skabisidler • Benzil benzoat • Krotamiton • Kükürtlü merhemler • DDT • İnorganik cıva bileşikleri • Müstahzar örnekleri •

Ektoparazitler **cilt üzerine veya cildin stratum korneumu içine** yerleşen böcekler (insektler)'dir. Bunlar yerleştikleri cilt bölgelerinde yaptıkları tahriş sonucu sekonder dermatite neden olurlar. Bu dermatitin önemli ve hasta için sıkıcı olan belirtilerinden biri kaşıntıdır. İnsanda hastalık yapan iki önemli ektoparazit **uyuz etkeni (Sarcoptes scabiei)** ve **bit (Pediculus)**'tur.

Dişi **Sarcoptes,** yumurtalarını cildin stratum korneum'u içine açtığı tünellere yerleştirir. Yumurtadan çıkan larvalar kıl foliküllerinin etrafında toplanırlar. Sarcoptes **vücudun belirli bölgelerini** seçer ve oralarda yerleşir (elde parmak araları, bileğin fleksor yüzü, dirsekler, koltukaltı, gluteal bölgenin alt kısmı, erkeklerde jenital bölge ve kadınlarda meme areolası). Sarcoptes'in ömrü cilt üzerinde 2 ay kadardır, vücut dışında 2-3 gün yaşar. Yaşamı boyunca birkaç yüz yumurta çıkartır; bunlardan insanda ancak % 1 kadarı gelişir. Yumurtalar birkaç günde açılır; çıkan larvalar 10-12 günde erişkin hale gelir. Uyuz pekçok ülkede **endemik olarak bulunan** bir hastalıktır. Özellikle toplu ve sıkışık yaşama yerlerinde (okullar, yurtlar, kışlalar ve hapisaneler gibi) ortaya çıkar. 1970'lerin ortasında yapılan bir araştırmada A.B.D.'de dermatolojistlere başvuran hastaların % 2-4'ünün uyuzlular olduğu saptanmıştır. Türkiyede de endemik olarak bulunur ve bir sağlık sorunu oluşturur. Uyuz zaman zaman **epidemilere neden olur;** Batı ülkelerinde 1970'lerin sonuna doğru bir epidemi (belki pandemi) görüldüğü bildirilmiştir. Uyuz epidemileri özellikle savaş zamanı ve göçler sırasında büyük boyutlara erişir. Uyuzun 25-30 yıllık aralarda epidemi yaptığı ileri sürülmüşse de böyle bir periyodik spontan uyuz epidemisinin varlığı tartışmalıdır.

İnsan vücudu üzerinde yerleşen **üç tür bit** ayırt edilir: (i) Pediculus humanus capitis (baş biti); (ii) Pediculus humanus corporis (vücut biti) ve (iii) Phthirus pubis (genellikle pubis'te ve anojenital bölgenin diğer kıllı kısımlarında yerleşen pubis biti). Baş biti ve pubis biti anılan yerlerde vücut üzerinde yaşadığı halde, vücut biti giyilen iç çamaşırlar üzerinde yaşar. **Pedikulozis (bitlenme)** dünyanın pek çok ülkelerinde en yaygın görülen ektoparaziter hastalıktır. **Pubis biti** infestasyonu seyrek görülür ve genellikle seksüel temas sırasında bulaşır.

Dişi bit vücut üzerinde 3-4 hafta yaşar ve 300'e kadar varabilen bir sayıda yumurta çıkartır. Yumurtalar vücut dışında 1 aya kadar yaşayabilir.

En sık görülen pedikulozis şekli olan **baş biti** infestasyonu, gelişmemiş ülkelerde daha sık görülmekle beraber, gelişmiş ülkelerde de sağlık sorunu oluşturacak derecede görülür. 1970'lerde çeşitli Avrupa ülkelerinde geniş boyutlu **baş biti epidemileri** olmuştur. Bu sırada Fransa ve o zamanki Sovyetler Birliğinde bazı bölgelerde okul çocuklarının yarıya yakınında bitlenme görüldüğü bildirilmiştir. Ülkemizde büyük şehirlerde ve kırsal bölgelerde, özellikle okul öğrencilerinde, toplu yaşayan diğer kişilerde ve temizlik olanak ve alışkanlığı kısıtlı olan ailelerde baş ve/veya vücut biti endemik olarak bulunur. **Vücut biti,** eğer çevrede **tifus, rekürrent ateş** ve **siper ateşi** gibi infeksiyonların odağı varsa bu infeksiyonların **vektörü**dür ve infeksiyonun yayılmasından sorumludur. Baş bitinin herhangi bir infeksiyon etkeninin vektörü olup olmadığı bilinmemektedir.

İlaçlar hakkında genel bilgi: Sarcoptes ve bitleri öldürmek için belirli ilaçlar vücuda dıştan uygulanırlar. Bunlar **insektisid** (böcek öldürücü) ilaçlardır. Lipofilik maddeler oldukları için parazitin kitin örtüsünü kolayca geçerler. Uyuz etkenini öldüren ilaçlara **skabisid** veya **akarisid,** bitleri öldürenlere ise **pedikulisid** adı verilir. Sarcoptes'lerde insektisid ilaçlara karşı rezistans oluşmaz; fakat bitlerde **rezistans** oluşur ve tedavi yönünden sorun teşkil eder. Bitlerin İngiltere, Fransa, A.B.D. ve diğer birçok ülkede organik klorlu (organoklorlu) pedikulisidlere (DDT ve lindan'a) karşı rezistans gösterdikleri bildirilmiştir. Anılan iki ilaca karşı bitler, **çapraz-rezistans** gösterirler. Rezistans sorunu ve daha toksik oluşları nedeniyle **organoklorlu pedikulisidler terkedilmiştir;** onların yerine sentetik piretrinler ve bazı ülkelerde ayrıca, malation ve karbaril gibi antikolinesteraz insektisidler kullanılır.Ancak antikolinesteraz ilaçlara karşı da bitlerde bazı bölgelerde rezistans geliştiği bildirilmiştir.

Ektoparazitlere karşı kullanılan ilaçlar **cilt üzerine uygulanırlar.** Sarcoptes kısmen cilt içine yerleştiği için uyuzun ilaçla tedavisine başlamadan önce hastaya, bol sabun ve kese kullanarak sıcak su ile banyo yapması tavsiye edilir. Gerek uyuz ve gerekse bitlenme (özellikle vücut biti) tedavisinde hastanın çamaşırları, giysileri ve yatak örtüleri kaynatılarak yıkanmak, ütülenmek veya etüvden geçirilmek suretiyle parazitten ve yumurtalardan temizlenmelidir **(dezenfeksiyon).** Tedaviden sonra hastaya yeni veya temizlenmiş çamaşır ve giysi vermek gerekir. **Vücut biti** vücudun üzerinde değil de çamaşırların üzerinde yerleştiğinden, kişiye ilaç uygulamaksızın çamaşırların yukarıda belirtilen şekilde temizlenmesi veya değiştirilmesi bitlenmeyi ortadan kaldırabilir; zorunlu durumlarda çamaşır temizlenemiyor veya değiştirilemiyorsa **tüm vücuda** insektisid ilacın losyonu, kremi veya pudrası sürülür.

Baş biti ve pubis bitinin ortadan kaldırılması için, sırasıyla **başa ve pubise** (tercihen pubise ilave olarak bütün vücuda) pedikulisid ilaç **uygulanması gerekir.** Pedikulisid ilaçların (antikolinesteraz olanları hariç) ovisidal (yumurta

öldürücü) etkileri yeterli olmadığından, ilk uygulamadan **7 - 10 gün sonra ikinci kez** uygulanırlar. Böylece ilk uygulamada etkilenmeyen yumurtalardan çıkan yeni bitler ikinci uygulamada öldürülür. Bu interval 10 günü geçmemelidir; aksi takdirde yeni çıkan bitler yumurtlamaya başlarlar ve yapılan ikinci uygulama bu nedenle başarısız kalabilir. İlaç uygulamasından sonra saçlı veya kıllı bölge temizlenirken **sıkı dişli bir tarakla** saçlara yapışmış **bit yumurtalarının (sirkelerin) uzaklaştırılması** gerekir. Pubis biti nadiren kirpiklere yerleşebilir; bunun tedavisi için özel göz merhemleri kullanılır. Uyuz ve bitlenmenin tedavisinde **kişinin yakın temasta bulunduğu kişilerin** de birlikte tedavisi gerekir. **Baş bitine karşı** korunmak için bu tür **biti kaçırıcı** bir ilaç olan **piperonal**'ın %2'lik preparatı saçlı deriye sürülebilir.

Uyuza karşı etkili ilaçlar, piretrinler, piretroidler, benzilbenzoat, krotamiton ve kükürttür. **Pedikulozise karşı etkili ilaçlar** ise piretroidler, piperonil butoksid ile güçlendirilmiş piretrinler, antikolinesteraz ilaçlar (malation ve karbaril)'dir.

PİRETRİNLER ve PİRETROİDLER: Piretrinler (piretrum ekstresi), Chrysanthemum cinerariaefolium bitkisinin çiçeklerinin kurutulması ile elde edilen **Piretrum çiçeği** adlı drogdan hazırlanan bir ekstredir. Etkin maddeleri krizantemik asid esteri olan piretrin I ve II ile piretrik asid esteri olan sinerin I ve II'dir. Ekstre, bir karışım olması nedeniyle piretrinler diye çoğul olarak adlandırılabilir. Piretrum ekstresi %25 oranmda total piretrin içerecek ve bunun en az yarısı piretrin I olacak şekilde standardize edilmiştir. Piretrum ekstresi, malation gibi etkisi çabuk başlayan, fakat kısa süren bir insektisiddir. Sentetik piretroidlerin çıkması ile ekstre, kullanımdan kaldırılmıştır.

Piretrinler organoklorlu insektisidlerden ve malationdan daha fazla toksiktir. Göz ve mukozalı yapılarda tahriş edici etkisi vardır. Piretrinler, insektlerin sinir ve kas hücrelerinde hücre membranının sodyum kanallarının kapanmasını engelleyerek **devamlı depolarizasyon** yaparlar. Böylece insektleri felç ederek öldürürler. Piretrinler ve piperonil butoksid, insektlerin kitinden oluşan dış-iskeleti içinden pasif difüzyonla kolayca geçerler ve sinir sistemine sokulurlar. İnsan ve diğer memelilerin cildi üzerine uygulandıklarında az absorbe edilirler; vücuda giren ilaç plazma ve diğer yerlerdeki esterazlar tarafından hızlı bir şekilde **hidroliz edilerek inaktif metabolitlere** dönüştülür.

Aktif piretrin bileşiklerine yapıca ve insektisid etkileri bakımından benzeyen **sentetik** maddelere, **piretroidler** denilir. Piretroidler kimyasal bakımdan daha stabil olduklarından pedikulisid ve skabisid olarak piretrinlere tercih edilirler. Halen iki piretroid ilaç, pedikulisid olarak kullanılır; bunlar **permetrin** ve **sumitrin**'dir; ovisidal etki de gösterirler. Bu ilaçlar ve **diğer piretroidler** (alletrin, bioalletrin, siflutrin, sipermetrin, deltametrin, esdepalletrin, flumetrin, resmetrin ve tetrametrin vb. gibi) sivrisineklere karşı ve larva ve erişkin dönemindeki karasineklere karşı evlerde püskürtme (sprey) ve bazen tütsü şeklinde kullanılırlar. Evlerde böcek savaşımı için kullanılan bazı insektisid sprey (basınçlı aerosol) müstahzarların bileşimine girerler. Ayrıca tarım ve veteriner hekimlikte de kullanılırlar. Uçakların dezenfeksiyonu için tercih edilirler. **Uyuza karşı kullanılmazlar.**

Permetrin'in %1'lik **saç kremi veya şampuanı** ve %5'lik **losyonu baş bitine ve pubis bitine karşı** gayet etkilidir ve en tercih edilen ilaçlardan biridir. Saçlı veya kıllı bölge normal bir şampuan ile yıkanıp kurutulduktan sonra, losyon uygulanır ve 8–12 saat sonra iyice yıkanarak losyon uzaklaştırılır. Sıkı bir tarakla taranarak saçlara yapışmış ölü yumurtalar (sirkeler) mekanik olarak uzaklaştırılır. Yıkamaya karşın en az 10 gün kadar insektisid etki yapabilecek miktarda rezidüel (kalıntı) permetrin saçlarda kalır. Rezidüel ilaç bir hafta içinde, saçta kalan yumurtadan çıkan bitleri öldürür. Bu nedenle permetrin losyonunun **bir kez uygulanması genellikle yeterli olur.** Permetrin'in **%5'lik cilt kremi** veya **%5'lik losyonu uyuz tedavisi** için baş ve boyun hariç bütün vücuda sürülmek ve 8–12 saat sonra yıkanmak suretiyle kullanılır.

Permetrin, mutlaka gerekiyorsa gebelerde kullanılabilir. Gebe rodentlerde yüksek dozda, teratojenik olmadığı bulunmuştur. Bu bakımdan B kategorisindedir (bkz. 12. Konu). Emziren kadınların ilacı uyguladıktan sonra 2-3 gün başka bir besleme seçeneği kullanması uygun olur. İki yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği belli değildir. Bu paragrafta belirtilen durumlar diğer piretroidler için de geçerli olarak kabul edilebilir.

Sumitrin (fenotrin)'in gravimetrik-etki gücü permetrininkinden fazladır. **Yüzde 0.5'lik su bazlı sıvı şekli** ve **%0.2'lik losyonu** baş biti ve pubis bitine karşı yukarıda permetrin losyonu için açıklandığı şekilde kullanılır; uygulandığı yerde sıvı şekli **12 saat** ve losyon şekli **2 saat** tutulur. Sonra normal şampuan ile yıkanır ve ıslakken taranır. Ayrıca köpük şekli de vardır ve saçlar üzerinde otuz dakika tutulur.

MALATİON ve KARBARİL: Malation, organik fosfatlı bir insektisiddir. Organik fosfatlar sistemik olarak kullanılmayacak kadar toksik ilaçlardır. Malation tarımda ve evlerde insektisid olarak fazla kullanılan bir maddedir. Böceklerde kolinesteraz enzimlerini irreversibl olarak inhibe eder ve bu nörotoksik etkisiyle onları hemen öldürür. Organik fosfatlı antikolinesterazlar içinde memeliler için toksisitesi en az olanıdır. **Yüzde 0.5'lik losyonu** veya **su bazlı sıvı şekli** baş biti ve pubis biti olgularında başa veya pubise sürülmek suretiyle dışardan kullanılır; iyice ovalanır ve yıkamadan **12 saat beklenir;** sonra normal şampuan ile yıkanarak ilaç uygulandığı bölgeden uzaklaştırılır. Pubis bitinde bütün vücuda sürülmesi tercih edilir. Malation sadece bitleri öldürmekle kalmaz, yumurtaları da öldürür (**ovisidal etki**). Ölen yumurtaların uzaklaştırılması için şampuan ile yıkama sırasında saçlar veya kıllar sık bir tarakla taranmalıdır. Bir hafta sonra bir kez daha uygulanır. Malation'un inert bir tozla karıştırılmış **% 1'lik pudra** şeklindeki preparatı vücuda sürülmek suretiyle vücut bitine karşı kullanılabilir. Malation'un **% 1'lik şampuan** şek-

li de yapılmıştır. Malation'un losyon veya sıvı şekli bütün vücuda sürülmek ve 24 saat bırakıldıktan sonra yıkanmak suretiyle **uyuz tedavisinde** de kullanılır.

Karbamat türevi reversibl kolinesteraz inhibitörü bir insektisid olan **karbaril (Sevin)** de %0.5'lik losyon veya veya %1'lik su bazlı sıvı şeklinde bazı ülkelerde **baş ve pubis bitine karşı,** malation için belirtilen şekilde kullanılır. Deney hayvanlarında uzun süre kullanıldığında karsinojenik etki gösterdiği bulunmuştur; ancak bunun insandaki uygulama bakımından önemi yoktur.

LİNDAN (Gama–benzenheksaklorür): Suda çözünmeyen katı bir insektisiddir. DDT gibi poliklorlu organik bir bileşiktir. Ticari kalitedeki benzenheksaklorür en az 5 izomerin karışımından ibarettir. Bu izomerler **alfa, beta, gama** ve diğer izomerlerdir. İzomerler içinde en güçlü insektisid olan **gama izomeri**dir ve % 10 -13 oranında bulunur. Lindan, % 99 gama izomer içeren benzenheksaklorür şeklidir. DDT gibi temas veya insekt tarafından yenilmek suretiyle onun vücuduna girer ve sinir sistemini, DDT gibi, felcederek insekti öldürür. Ovisidal etkisi yoktur. Daha az toksik diğer ilaçların çıkması sonucu artık terkedilmiştir.

Diğer pedikulisidler ve skabisidler

Benzil benzoat: Benzil alkolun benzoik asid ile yaptığı esterdir; yağ kıvamında, renksiz, suda çözünmeyen bir sıvıdır. **Güçlü skabisid** etkisi vardır. Yumurtaları öldürücü etkisi yeterince güçlü değildir. Lokal anestezik etkisi nedeniyle ciltteki kaşıntıyı azaltabilir. Pedikulisid etkisi varsa da bu amaçla tercih edilmez.

Benzil benzoat, genellikle **%25'lik emülsiyon (losyon)** halinde kullanılır. Emülsiyon haline getirmek için trietanolamin ve oleik asid katılmıştır. Uygulamadan önce kişinin 10 dakika süre ile sıcak su ve sabunla banyo yapması tavsiye edilir. Kurulandıktan sonra, boyundan aşağı **bütün vücut üzerine** benzil benzoat losyonu sürülür. İlacın uretral meatus'a ve başa sürmek zorunda kalındığı takdirde, göze temas etmemesine dikkat edilmelidir. Kuruduktan sonra hemen veya 12 saat sonra ikinci bir uygulama yapılır. Bundan 24 saat sonra banyo yapılarak ilaç ciltten uzaklaştırılır.

Benzil benzoatın ciltten absorpsiyonu ve sistemik toksisitesi yoktur. Ciltte ve mukozada tahriş yapar. Ciltteki tahriş yanma ve iğnelenme duyumsama ile kendini gösterir. Deney hayvanlarına sistemik olarak yeterli dozda verildiğinde SSS'de eksitasyon, koordinasyon bozukluğu, konvülsiyon ve ölüme neden olur.

Benzil benzoat, alkali maddeler (örneğin sabun) ile geçimsizlik gösterir. Alkali ortamda hidrolize uğrar ve etkinliğini kaybeder.Kokusuz olması, çamaşırları boyamaması ve cildi tahriş etmemesi bu ilacın değerini artırır.

Krotamiton: Renksiz, kokusuz ve suda çözünmeyen bir sıvıdır. **Skabisid** olarak kullanılır. Ayrıca **antipruritik** etkisi de vardır. Uyuzlu cilt bölgelerine % 10'luk losyon veya krem halinde ovularak sürülür. 24 saat sonra tekrar uygulanır. Son sürüşten 48 saat sonra banyo yapılır. etkinliği fazla değildir; uyuz geçmedi ise bir hafta sonra ikinci bir kür yapılır.

Kükürtlü merhemler: Kükürdün skabisid etkisi yukarda sayılan ilaçlara göre oldukça zayıftır; fakat onlardan çok daha az toksiktir. Kokusu hasta ve çevresindekiler için rahatsız edicidir. Kükürt erişkinlerde **skabisid** olarak **presipite kükürtün,** vazelin içindeki % 10'luk ve çocuklarda **% 5'lik merhemi** halinde uygulanır. Ardıç katranı (huile de cade) ve kükürt içeren **Wilkinson pomadı** şeklinde de kullanılır. Sayılan merhemler uyuz olgularında 24 saat ara ile iki veya üç kez gece yatarken vücuda sürülerek uygulanır. Her bir uygulamadan hemen önce ve son uygulamadan 24 saat sonra sıcak su ve sabunla banyo yapılarak cilt temizlenir. Toksisitesinin azlığı ve dayanılmasının kolaylığı nedeniyle kükürtlü merhemler bebekler, küçük çocuklar ve gebelerde tercih edilir. Nadiren irritasyon ve dermatit yapabilir. Kükürt pedikulisid olarak kullanılmaz.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. PİRETROİD MÜSTAHZARLARI:

a) **Permetrin müstahzarları:**
- Kwellada Shampoo (Ali Raif): % 1 permetrin, 60 ml ve 120 ml şişe/kutu.
- Kwellada Lotion (Ali Raif): % 5 permetrin, 120 ml şişe/kutu.
- Metrin Tıbbi Şampuan (Bikar): % 0,6 permetrin, 100 ml şişe/kutu.
- Metrin Deri Kremi (Bikar): % 5 permetrin, 30 g tüp/kutu.
- Zalvor Deri Kremi (GlaxoSmithKline): % 5 permetrin, 30 g tüp/kutu.

b) **Sumitrin (d-fenotrin) müstahzarları:**
- Anti-Bit Şampuan (Zentiva): % 0,4 sumitrin, 150 ml şişe/kutu.

2. MALATİON MÜSTAHZARLARI:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

3. KARBARİL MÜSTAHZARLARI:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

4. BENZİL BENZOAT MÜSTAHZARLARI:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

34. Konu
ANTİVİRAL İLAÇLAR

Giriş • Virusların yaşam siklusu • Viruslarda ilaca karşı rezistans gelişmesi • Antiviral ilaçlarla tedavinin genel durumu • Sınıflandırma • 1. Herpesviruslara Etkili İlaçlar • Asiklovir, ve Valasiklovir • Famsiklovir ve pensiklovir • Gansiklovir • Foskarnet • Vidarabin • İdoksuridin • Sidofovir • 2. İmmün Yetmezlik Virusuna Etkili İlaçlar (Antiretroviral İlaçlar) • Ters transkriptaz (TT) inhibitörleri • Zidovudin • Lamivudin • Didanozin • Zalsitabin • Stavudin • Proteaz inhibitörleri • 3. İnfluenza Virusuna Etkili Sentetik İlaçlar • Nöraminidaz inhibitörleri • Oseltamivir • Zanamivir • Amantadin • Rimantadin • Ribavirin • 4. İmmün Faktörler • İnsan İmmün Serum Globülinleri (İmmün Globülinler) • Spesifik antiviral immün globülinler • İnsan İnterferonları • Müstahzar Örnekleri •

Virus infeksiyonlarının ilaçla tedavisi bakteriyel infeksiyonlarınkine göre tarihsel bakımdan geç başlamıştır. Son yirmibeş yılda antiviral ilaçlar alanında önemli gelişmeler olmuş ve kısıtlı sayıda bazı virus türlerinin yaptığı sistemik infeksiyonların, etkin antiviral ilaçlarla tedavisi mümkün olmuştur. Ancak insanda çeşitli infeksiyonlardan sorumlu 200'den fazla virus olduğu düşünülürse daha birçok antiviral ilacın geliştirilmesinin gerektiği söylenebilir.

Antiviral kemoterapinin, antibakteriyel kemoterapiye göre daha ağır gelişmesinin; çoğu virusların biyolojisi ve ilaç deneme yöntemleri ile ilgili çeşitli nedenleri vardır. Bunlara Kitabın 5. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 930).

İnsanı infekte edebilen çok sayıda virusun **az bir kısmı, virulans gösterir** ve onlarla olan infeksiyon değişen şiddette hastalık haline neden olur. Bunların çoğunu, aktif immünizasyon (bağışıklama, aşı) ile önlemek ve bazılarını pasif immünizasyonla tedavi etmek, böylece bu hastalıkları kontrol altında tutmak mümkün olmuştur. İnsanı infekte eden, fakat normal durumda patojenik olmayan **oportunistik viruslar** genellikle immün yetmezlik veya immünosupresyon (bağışıklığın baskılanması) hallerinde hastalığa neden olabilirler. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunun immünosüpresyon yapması, allojeneik organ (böbrek, kemik iliği, karaciğer, kalp vb.) transplantasyonu yapılanlarda organ reddini önlemek için ilaçlarla yoğun ve uzun süreli immünosüpresyon yapılması ve immün yetmezlik sendromunun (AİDS) Türkiye dahil çok sayıda ülkelerde giderek artan bir boyutta ortaya çıkması oportunistik virus infeksiyonlarının insidensini artırmıştır. Bu durum antiviral ilaç geliştirme çalışmaları üzerinde teşvik edici bir faktör olmuştur.

Viruslar yalın yapıda olan ve sadece insan, hayvan, bitki, bakteri ve benzeri organizmalarda onların daha kompleks ve daha gelişmiş olan hücreleri içinde çoğalabilen en ufak infeksiyon etkenleridir. Viruslar kendi genetik materyellerini ve yeni viral proteinleri sentez etmek için içine girdikleri hücrelerin biyokimyasal mekanizmalarını kullanmak zorundadırlar. Virus, üzerine glikoprotein molekülleri (gp 120 glikoproteini gibi) saplanmış iki katlı bir **lipid membran** (zarf) ile onun içindeki **protein tabakasından ve öz kısmını** (çekirdek, "core") teşkil eden **genetik materyel (genom)**'dan oluşur. Bazı viruslarda en dıştaki zarf tabakası bulunmaz. Genetik materyel DNA'dan veya RNA'den ibarettir; buna göre viruslar **DNA virusları ve RNA virusları** diye iki ana gruba ayrılırlar (bkz. Tablo 39.1). DNA ve RNA ya **tek iplik (zincir) veya çift -iplik** şeklinde bulunur. Bu iplikler üzerinde virusun çoğalması ve içine girdiği konak hücresi ile etkileşmesi için gerekli yapısal proteinlerin veya enzimlerin sentezini sağlayan az sayıda gen bulunur. Bu genlerin transkripsiyonu ve çevirisi için viruslar, konak hücrenin aynı işlevle görevli biyokimyasal mekanizmalarını kullanırlar. Etraflarını saran iki katlı lipid tabakasını, yeni (yavru) viruslar konak hücrenin sitoplazma membranından alırlar. Konak hücreye **bu denli fazla bağımlıdırlar.** Lipid ve protein tabakaları virusun **kabuk (kapsül)** kısmını teşkil eder.

Virusların yaşam siklusu: DNA virusları'nın siklusu aşağıdaki şekilde özetlenebilir: (i) Virus konak hücrenin membranı üzerine elektrostatik etkileşme ile adsorbe edilerek ya da influenza ve polio viruslarında olduğu gibi kendilerine özgü membran reseptörlerine yapışarak, kendilerine afinite gösteren hücrelere bağlanır **(tutunma ve füzyon)**, (ii) Pinositoz olayı ile membranı geçip sitoplazmaya erişir ve kabuğunu kaybeder; virus DNA'sı serbest hale girer **(sokulma ve soyunma)**, (iii) Virus DNA'sı (genomu) hücre çekirdeğine girer ve orada okunur, yeni DNA sentezi (virus replikasyonu) için gerekli enzimleri konak hücrede sentez ettirecek mRNA'lar hazırlanır **(viral genomun transkripsiyonu)**, (iv) mRNA'ların aracılığı ile konak hücrede düzenleyici proteinler olan sözü edilen enzimler sentez edilir **(erken protein sentezi)** ve bunların yardımıyla yavru **viruslar için yeni DNA sentez edilir**, (v) Daha sonra yeni virus DNA'sından, yavru virusların yapısına giren yapısal proteinleri sentez ettirecek mRNA'lar yapılır **(geç mRNA sentezi ve geç protein sentezi)** (son iki döneme ortak bir adla **viral proteinlerin çevirisi** adı verilir), (vi) Geç mRNA'nın kontrolü altında konak hücrede yapılan proteinler, proteazlar tarafından daha ufak parçalara ayrılmak ve diğer enzimler tarafından glikozillenmek ve miristoyllenmek suretiyle **postranslasyonel (çeviri –sonrası) modifikasyona** uğrarlar ve yavru virusun yapısını ve kabuğunu tamamlarlar; böylece **virion** denilen yavru viruslar oluşur ve olgunlaşır **(montaj ve olgunlaşma dönemi).** Olgun viruslar diğer hücrelere girmek üzere hücreden ya ekzositozla (tomurcuklanma) veya hücrenin lizisi sonucu **dışarı atılırlar.**

RNA viruslarının yaşam siklusunda, ilk iki dönem aynen yukarıdaki gibidir, daha sonraki dönemler yukarıdakilere sadece ana hatları ile benzerler. Bu viruslar hücrelerin çekirdeğine girmeksizin sitoplazmada çoğalırlar ve hücre ribozomlarını, ya doğrudan doğruya ya da, retroviruslarda olduğu gibi, **ters (reverse) transkriptaz aracılığı ile oluşan DNA kopyaları** üzerinden dolaylı bir şekilde etkilerler. Böylece konak hücrenin ribozomlarına, kendileri için gerekli az sayıdaki enzim ve yapısal protein türlerini sentez ettirirler.

Virusların yaptığı temel infeksiyon tipleri: Virus türlerinin hepsi yukarıda sayılan yaşam siklusunun ilk basamaklarını gösterdikleri halde, bunların bir kısmı siklusun replikasyon ve çoğalmaya yol açan daha ileri basamaklarını gösteremezler. Bu nedenle viruslarla insanda olan infek-

siyonlarda **üç temel infeksiyon tipi** ayırt edilir: (i) **Litik tipte infeksiyonlar:** DNA ve RNA viruslarının çoğu (kızamık, polio, nezle vb. gibi) yukarıda sayılan basamakların hepsinden geçerek hücre içinde çok sayıda yavru virus tanecikleri (virion) oluştururlar ve sonuçta hücreyi patlatırlar veya başka bir deyimle hücrenin lizisine neden olurlar. Bu tür infeksiyonlar elverişli hücre popülasyonu içinde hızlı bir şekilde yayılırlar, ve infeksiyonun tedavisi için mümkün olduğu kadar erken ilaç verilmesi esastır. (ii) **Süregelen (persistent) tipte infeksiyonlar:** Bu tür infeksiyonlarda infekte konak hücreleri genellikle yaşamlarını yitirmezler, içlerinde virus çoğalması yavaş olur. Bir yandan hücre çoğalırken, öte yandan hücrede yavaş çoğalan viruslar hücre dışına salıverilir. Ancak hücre fonksiyonlarında hafif bozukluklar ve bazen de litik "alevlenmeler" olur. Bu tip infeksiyonların örneği kronik hepatit B infeksiyonu ve AİDS'tir. (iii) **Latent tipte infeksiyonlar:** Bu tip infeksiyonlarda virus hücre içinde çoğalmadan kalır. Vücutta farkına varılması ve tanı konulması zordur. Ayrıca latent virus biyokimyasal bakımdan inaktif olduğu için halen varolan antiviral ilaçlarla etkilenmez. Bazen latent virusun genetik materyeli konakçının kromozomuna spontan olarak integre olabilir (HİV ile olduğu gibi) ve hücre bölündükçe, bu şekilde klonlanmış hücre sayısı giderek artar. İntegre viral genoma **provirus** adı da verilir; provirus duruma göre aktif virusa dönüşebilir. Diğer önemli bir nokta, latent virus infeksiyonlarının belli bazı koşullarda aktif replikasyon dönemine geçmeleridir, böylece latent infeksiyon litik veya süregelen infeksiyon haline geçer. Bu olay herpesvirus infeksiyonlarının çoğunda dönüşümlü olarak meydana gelir (dudak herpesi, jenital herpes, zona, ve Epstein–Barr virusu veya sitomegalovirus infeksiyonlarında olduğu gibi).

TABLO 39.1
Virus infeksiyonlarının tedavisi ve profilaksisi için kullanılan çeşitli yöntemler[1]

İnfeksiyon etkeni	Spesifik antiviral ilaç	Spesifik immün globülin	Aşı ile profilaksi
DNA VİRUSLARI:			
Herpes simpleks virusu	+	—	—
Varisella–zoster virusu	+	+	±
Sitomegalovirus	+	+	—
Epstein–Barr virusu	—	—	—
RNA VİRUSLARI:			
Influenza virusu	+	—	+
Rinovirus'lar (nezle)	±	—	—
Poliovirus'lar	—	—	+
Kızamık, kızamıkcık, kabakulak	—	—	+
Hepatit B	+	+	+
Hepatit C	+	—	—
HIV[2]	+	—	—
Solunsal sinsisyel virus	+	—	—
Kuduz virusu	—	+	+

1. +: Var, —: yok, ±: deneme döneminde 2. HİV, human immunodeficiency virus (insan immün yetmezlik virusu)'dur (genellikle HIV–1). AİDS (acquired immunodeficiency syndrome, kazanılmış immun yetmezlik sendromu) ve belirli bir dizi semptomdan oluşan AİDS ile ilgili kompleks (ARC) hastalığının etkenidir. AİDS infeksiyonu olanlarda mutlaka AİDS hastalığı gelişmesi gerekmez.

Aynı durum latent AİDS olgularında da görülebilir. Antiviral ilaçlar, sözkonusu dönüşümlü (alternating) infeksiyonlarda akut replikasyon dönemindeki virusları yokedebilirler; fakat latent virusları ve dolayısıyla infeksiyon odağını yok edemezler.

Viruslarda ilaca karşı rezistans gelişmesi: Antiviral ilaçların artması ve kullanılmalarının yaygınlaşması ile bunlara karşı rezistan olan mutant viruslar ortaya çıkmaya başlamıştır. Rezistan mutantlar sadece tedavi edilen hastalardan değil, ilaçla temasa gelmemiş hastalardan da izole edilmiştir. Ayrıca herpesvirus ve diğer virusları hücre kültürlerinde kültür ortamına katılmış antiviral ilaç eşliğinde üretmek suretiyle yapılan deneyler sırasında, rezistan virus suşları ortaya çıkabilir.

Viruslarda, antiviral ilaçlara karşı rezistans gelişmesi ile ilgili incelemelerin ve gözlemlerin çoğu asiklovirle herpesvirus infeksiyonlarında yapılmıştır. Rezistans gelişmesi virusun genetik materyelinde meydana gelen mutasyonlara bağlıdır. Fenotipte **üç mekanizma**nın rol oynadığı görülmüştür: (i) **Viral timidin kinazın asiklovire afinitesinin azalması:** Bunun sonucu, infekte hücrelerde asiklovir fosforile edilemeyeceği için aktif şekle dönüşemez. Sitomegalovirus ve Epstein–Barr virusu gibi viruslarda bu enzim bulunmadığından, bunlar asiklovire doğal olarak rezistandırlar. (ii) **Viral DNA polimerazın asiklovir trifosfata afinitesinin azalması:** Bunun sonucu asiklovirin replikasyon halindeki DNA'ya eklenmesi ve virus replikasyonunu inhibe etmesi engellenir. Bu şekildeki mutantlar, ilaca duyarlı virus kadar patojeniktir; bu nedenle bu tür rezistans oluşması olasılığını azaltmak için asiklovirin profilaksi amacıyla veya hafif infeksiyonlarda kullanılması, özel durumlar dışında, tavsiye edilmez. (iii) Timidin kinaz yapımının azalması sonucu **viral timidin kinaz eksikliği:** Herpesviruslarda asiklovir'e rezistans gelişmesinde en fazla rol aynadığı gözlenen bir mekanizmadır. Bu şekilde rezistans kazanan herpesviruslar, aktivasyonları için fosforilasyona gerek göstermeyen vidarabin ve foskarnet'e duyarlıdırlar.

AİDS ve diğer tür immün yetmezlikli hastalarda gelişen sitomegalovirus infeksiyonlarının gansiklovir ile tedavisi arasında bu ilaca rezistan suşların ortaya çıktığı bulunmuş ise de rezistansın hücresel düzeydeki mekanizması halen belli değildir. Çeşitli virusların rezistan mutantlarının patojen olma yeteneklerinin (virulanslarının) azalma veya çoğalma yönünde değişme gösterdiğini kanıtlayan bulgular elde edilmiştir.

Antiviral ilaçlarla tedavinin genel durumu: Litik tipteki virus infeksiyonlarında hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce virusun çoğalması maksimum dereceye erişmiş durumdadır. Bu nedenle **tanı erken yapılmalı** ve ilaçla **tedaviye erken başlanılmalıdır.** Aynı nedenle, hastalık belirtileri ortaya çıktıktan sonra verilmeye başlanılan ilaçla yukarıdaki siklusun etkilenmesi, hastalığın gelişmesini fazla değiştiremez; fakat belirtiler ortaya çıkmadan önce inkübasyon dönemi sırasında ilaç tarafından bu siklusun inhibisyonu, hastalığın oluşmasını engeller veya hafif seyretmesini sağlar. O halde viral hastalıklarda ilaçlarla profilaksi yapmak, tedavi yapmaktan daha verimli bir yaklaşımdır. Bunun bir istisnası herpes simpleks virusudur; herpes'lide belirtiler ortaya çıktığında replikasyon hala gelişme halindedir; onun için, bu hastalığa karşı kullanılan

asiklovir, ve diğer ilaçların belirgin terapötik etkinliği vardır.

Virus infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan sentetik ilaçların sayısı giderek artmaktadır. İnsan interferonlarının DNA rekombinasyonu teknolojisi ile elde edilmeye başlanılması, bu maddelerin antiviral ilaç olarak kullanılmasına yönelik çalışmaları hızlandırmıştır. Bütün bu gelişmelere karşın kuduz virusu ve arboviruslar gibi etkenlerin yaptığı öldürücü beyin infeksiyonlarının ilaçla tedavisi halen mümkün değildir. Aynı şekilde, bazı coğrafi bölgelerde bakterilerin yaptığından daha fazla bir oranda diyare yapan rotaviruslara karşı bir ilaç halen yoktur. Çeşitli tipte viral hepatit yapan viruslara karşı ve AİDS'e karşı etkili birçok antiviral ilaç geliştirilmiştir. Viral infeksiyonların bir kısmına karşı aşı veya spesifik immünoglobülin ya da antiserum preparatları ile **profilaksi** yapılması mümkündür.

Sınıflandırma: Viral infeksiyonların profilaksi ve tedavisi için halen kullanılan ilaçlar **beş gruba ayrılırlar:** 1. Herpesviruslar grubuna etkili ilaçlar, 2. İmmün yetmezlik virusuna (HİV'e) etkili ilaçlar (antiretroviral ilaçlar), 3. İnfluenza virusuna ve diğer solunum yolu viruslarına etkili ilaçlar, 4. Hepatit B ve C viruslarına etkili ilaçlar, 5. İmmün faktörler (insan immün globülini preparatları). Bunlardan ilk 4 gruptakiler sentetik ilaçlardır.

I. HERPESVİRUSLAR GRUBUNA ETKİLİ İLAÇLAR

Herpesviruslar (Herpetoviridae familyası virusları, HSV'ler) DNA viruslarıdır ve insanda hastalık yapan başlıca **dört türü** vardır: (i) **Herpes simpleks (HSV) tip 1 ve tip 2** (herpes labialis, herpes genitalis ve herpes keratiti infeksiyonlarının etkenleri), (ii) **Varisella–zoster (V-Z) virusu** (su çiçeği ve herpes zoster etkeni), (iii) **Sitomegalovirus (SMV)** (immün yetmezlik durumu bulunan hastalar hariç asemptomatik infeksiyon yapar), (iv) **Epstein–Barr virusu** (infeksiyöz mononükleoz etkenidir ve Burkitt lenfoma'sı gibi bazı tümoral hastalıklara eşlik eden onkojen bir virustur). Herpesviruslar yukarıda sayılan infeksiyonlardan başka, çeşitli nedenlere bağlı **immün yetmezlik olgularında** ensefalit veya yaşamı tehdit eden diğer tür sistemik infeksiyonlara neden olurlar. Ayrıca, herpes simpleks virusu, dissemine neonatal herpese neden olabilir.

Şimdiye kadar bulunan herpesviruslara etkili ilaçlar olan asiklovir, famsiklovir, valasiklovir, foskarnet sodyum ve sadece lokal kullanılan gansiklovir, pensiklovir ve idoksuridin gibi ilaçlar yukarıda yazılı türlerden sadece herpes simpleks ve /veya varisella–zoster viruslarının yaptığı infeksiyonlara karşı etkilidirler.

SMV'ye etkili ilaçlar gansiklovir, valgansiklovir (önceki ilacın ön-ilaç şekli), valasiklovir, foskarnet sodyum ve sidofovirdir. Bunlar genellikle AİDS hastalarında ortaya çıkan ciddi bir komplikasyon olan SMV retinitinin tedavisinde veya profilaksisinde intravenöz infüzyonla kullanılırlar. Valgansiklovir ağızdan alınır ve vücutta gansiklovire dönüşür. Epstein-Barr virusuna etkili bir ilaç halen yoktur.

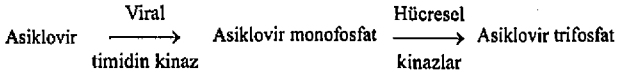
Herpesviruslara etkili ilaçların antiviral etkileri konağın hücreleri içinde **viral DNA replikasyonunu inhibe etmelerine** bağlıdır; bu ilaçlar **pirimidin ve purin nukleozidlerinin analoglarıdır.**

1. HERPES SİMPLEKS ve VARİSELLA-ZOSTER VİRUSLARINA ETKİLİ İLAÇLAR

Asiklovir ve valasiklovir

Asiklovir, belirgin antiviral etkinliği yanında, konak hücreleri üzerinde minimum toksik etki gösteren ve halen varolanlar içinde hepesviruslara etkili **en selektif ilaçtır.** Hem lokal ve hem de sistemik (oral ve i.v.) uygulanabilir. Kimyasal yapısı bakımından, doğal **guanin nukleozid**'in asiklik bir analoğudur. Viral infeksiyonun başlangıcında tedaviye başlanıldığı takdirde etkilidir. Eradikasyon yapmaz.

Asiklovir antiviral etkisi bakımından bir **ön–ilaçtır.** İnfekte konak hücreleri içinde, viral DNA tarafından kodlanan bir enzim olan **HSV timidin kinaz**'ın aracılığı ile önce **asiklovir monofosfat'a dönüştürülür.** Asiklovirin, HSV timidin kinaza afinitesi memeli hücresinin aynı enzimine olan afinitesine göre yaklaşık 200 kez daha fazladır; bu nedenle infekte olmayan hücrelerde asiklovir memeli enzimi tarafından etkin şekle dönüştürülemez. Bu durum ve infekte olmayan hücrelerde viral timidin kinaz bulunmaması asiklovirin selektif oluşunun ana nedenleridir. Memeli hücrelerinin çoğalmasının inhibisyonu için yaklaşık 3000 kez daha yüksek ilaç konsantrasyonu gerekir. İnfekte hücrelerde asiklovir monofosfat, **konak hücresinin kinazları tarafından,** antiviral etkinlik gösteren esas metabolit olan **asiklovir trifosfat'a** (diğer adıyla **asikloGTP**'ye) dönüştürülür.



Asiklovir trifosfat, **viral DNA polimerazların yalancı substratıdır** ve doğal substrat olan endojen deoksiguanozin trifosfat (dGTP) ile yarışmaya girerek adı geçen viral enzimleri bloke eder. Konakçı hücresinin aynı enzimlerini pek etkilemez. Ayrıca, asiklovir trifosfat viral DNA polimeraz tarafından, uzayan DNA zincirine sokulur ve sonuçta bu **enzimin "intiharına"** (intiharlı inaktivasyonuna) neden olur. Şöyle ki asiklovir, DNA zincirine bağlanınca DNA zincirinin uzaması durur ve ucuna asiklovir bağlı yarım kalmış DNA zinciri, enzime geri-dönüşsüz şekilde bağlanarak DNA polimerazı çalışamaz duruma getirir. Sonuçta viral **DNA sentezi inhibe edilir.**

Asiklovir doku kültürlerinde herpes simpleks virusuna karşı, benzeri ilaçlar olan vidarabin, trifluridin ve idoksuridin'den daha güçlü etkilidir. **Herpes simpleks tip 1 ve tip 2 viruslarına** karşı EC_{50} değeri 9.1 μM dolayındadır; varisella zoster virusuna karşı ise 3.5 μM'dur. tedavi dozları ile vücutta oluşan konsantrasyon bu konsantrasyonların üstündedir. Epstein–Barr virusu ve sitomegalovirusa karşı yeterli derecede etkili değildir; bu viruslarda asiklovirin etkinliği için gerekli timidin kinaz enzimi bulunmaz.

Herpes simpleks ve varisella–zoster viruslarının, asiklovire doğal olarak **rezistan suşları** bulunmuştur. Rezistansın nedenleri giriş kısmında açıklanmıştır. Bu ilacın ve benzerlerinin bir süre kullanılması sonucu, kazanılmış rezistans oluştuğu görülmüştür. Asiklovire rezistan suşlar vidarabin'e veya foskarnete duyarlı olabilirler; fakat bunun tersi genellikle geçerli değildir. Asiklovire doğal rezistansın özel bir çeşidi,herpesvirusların vücutta belirli yerlerde

(herpes simpleks ve varisella–zoster virusları için nöral gangliyonlarda) uzun süre saklanan ve nükse neden olan **latent virus** şekillerinin bu ilaç ve diğer ilaçlar tarafından etkilenmemesidir. Bu durumun, rezistans kazanan virusun daha kolay latent duruma geçmesi ile ilgili olabileceği akla gelmekle beraber, rezistans oluşumunun ganliyonik latentliği kolaylaştırıp kolaylaştırmadığı halen bilinmemektedir.

Asiklovir, mide–barsak kanalından % 10–20 oranında absorbe edilir; yemekte alınırsa oran biraz azalır. Büyük kısmı metabolize edilmeden böbrekten tübüler salgılanma suretiyle itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 2.5 saat kadardır. L–valil ester analoğu olan **valasiklovir** şeklinde ağız yolundan verilmesi, asiklovirin oral biyoyararlanımını % 50'ye çıkarır. Valosiklovir barsak mukozasından ve karaciğerden geçerken ilk geçişte hidroliz edilerek aktif asiklovire dönüştürülür.

Kullanılış: Asiklovir, **immün yetmezliği olan veya immünosupresyon yapılmış hastalarda** meydana gelen **mükokütanöz herpes simpleks infeksiyonlarının** (herpes labialis ve herpes genitalis gibi) ve **varisella–zoster infeksiyonlarının** yayılmasını önlemek için ve mortalitesi yüksek, yayılmış infeksiyonların (herpes ensefaliti gibi) tedavisi için yaşamsal bir öneme ve yarara sahiptir. **İmmün sistemi normal** (immünokompetent) kimselerdeki benzer infeksiyonlarda da kullanılır; ancak bunlara yararı kısıtlı derecededir.

Asiklovir, herpesvirus infeksiyonunun yerine ve tipine göre sistemik olarak (ağızdan tablet şeklinde veya i.v. infüzyonla) ya da lokal olarak (merhem şeklinde) uygulanır. Asiklovir **ağızdan** günde 5 kez 200–400 mg verilir. Tedavi süresi 5-7 gündür. Profilaksi için günde 2-3 kez 200-400 mg verilir. Ağır sistemik infeksiyonlarda **i.v. infüzyonla** uygulanır; bir kezlik dozu 5–10 mg/kg'dır ve 1 saatten kısa olmayacak şekilde infüze edilir; bu dozlar 8 saatte bir tekrarlanır. İntravenöz injeksiyonu veya doku içine injeksiyonu kontrindikedir. Yüzeyel infeksiyonların lokal tedavisi için **% 2.5'lik krem** veya **merhemi** kullanılır. Asiklovir tedavisinin önemli bir eksikliği, ister lokal, ister sistemik kullanılsın bu ilaçla infeksiyonun klinik seyrinin düzeltilmesine karşın **nüks oranının düşürülmemesidir.** Bu durum, herpes simpleks ve varisella–zoster infeksiyonlarının daha önce belirtilen özelliğinden (latentlikten) ileri gelir.

Asiklovirin **kullanıldığı herpesvirus infeksiyonları şunlardır: (i) Jenital herpes simpleks infeksiyonu:** Asiklovir merhemi jenital herpesin **ilk (primer) olgularında** lokal ağrı ve pruritusu azalttığı için 14 gün süre ile kullanılabilir. Ayrıca ağız yolundan 10 gün süre ile verilebilir. Ancak **rekurrent olguların** tedavisi için merhem şekli etkili değildir; oral uygulanması etkilidir. Yukarıda belirtilen oral tedavi dozuna göre daha düşük dozda (günde 2 kez 400 mg veya 3 kez 200 mg) uzun süre verilmesi nüksü erteleyebilir. İmmün yetmezlikli olgularda gelişen jenital herpeste, diğer müköz ve kütanöz herpes simpleks infeksiyonlarında olduğu gibi, 7 gün süre ile i.v. infüzyonla verilmesi tavsiye edilir; ağız yolundan da verilebilir. **(ii) Herpes labialis:** İmmün sistemi normal (immünokompetent) olgularda dudak uçuğu ciddi bir sorun yaratmaz. Süresini kısaltmak veya nüksü önlemek için, erken dönemde (veziküller çıkmadan önce dudakta prodromal duyumsama değişiklikleri ortaya çıktığında) başlanmak koşuluyla asiklovir kremi dudağa 4 saat ara ile günde 5 kez sürülebilir; tedavi süresi 5-10 gündür. Onun yerine daha sık (2 saat arayla) sürülmek suretiyle 4-5 gün pensiklovir kremi de kullanılabilir. İmmün yetmezliği olan olgularda sistemik yayılmayı önlemek için 7 gün i.v. infüzyonla uygulanabilir. Ağız boşluğunu tutan herpeste (**primer herpetik gingivostomatit** gibi) hafif olgularda yumuşak diyet, yeterli sıvı alımı, lokal analjezik etki yapan benzidamin solüsyonu ile gargara veya spreyini uygulama ve diş macunu kullanma ağrılı ise plak gelişmesini önlemek için klorheksidin (antiseptik) solüsyonu ile gargara gibi ağrıyı ve sekonder bakteriyel stomatiti önleyici girişimler yapılır. Ağır olgularda siklovir ağızdan verilerek sistemik tedavi yapılır. Stomatitte antiviral ilaçlar lokal uygulanmaz. **(iii) Oftalmik herpes simpleks infeksiyonu:** Bu virusa bağlı keratokonjonktivitin (dendritik kornea ülseri dahil) tedavisi için %3'lük asiklovir göz merhemi yararlı olur. Gansiklovir göz damlası da kullanılabilir. **(iv) Varisella–zoster infeksiyonları: Su çiçeği** (varisella), immün sistemi normal kimselerde antiviral ilaç tedavisi gerektirmez; ancak pnömoni gibi bir komplikasyon yapmışsa veya immün yetmezlikli olgularda oluşmuşsa intravenöz asiklovir ile tedavi gerekir. Oral (veya intravenöz) asiklovir **ciltteki zona zoster lezyonlarının** ve **ağrının** devam süresini kısaltır; **postherpetik nöralji** gelişmesini önler. Birlikte glukokortikoid verilirse daha etkili olabilir. Postherpetik nöralji, zona zosterin, özellikle 50 yaşın üstündeki hastalarda gelişen bir komplikasyonudur. **Nöralji gelişmişse** asiklovirin bir yararı yoktur. İmmün yetmezlikli hastalarda lokal zoster infeksiyonunun sistemik yayılması 7 gün süre ile yapılan asiklovir tedavisi ile önlenir. **(v) Diğer infeksiyonlar:** İntravenöz asiklovir uygulanması **herpes simpleks ensefaliti**'nde yararlıdır; bu ilaç sayesinde söz konusu ensefalit tipinde eskiden yüksek olan mortalite ileri derecede azaltılmıştır. Aynı şekilde, immün yetmezlikli hastalarda olası bir herpes simpleks ve varisella–zoster infeksiyonuna karşı **profilaksi amacıyla** kullanılabilir.

Valasiklovir, asiklovirin ön–ilaç şeklidir. Ağızdan uygulanır, vücuda girdiği zaman aktif şekli olan asiklovire dönüştürülür. Lokal uygulandığında etkisizdir. Herpes zoster tedavisinde 7 gün süreyle günde 3 kez 1 g verilir. Jenital herpes ve herpes stomatiti dahil cilt ve mukozaların herpes simpleks infeksiyonunun başlangıç tedavisinde ve nükslerin baskılanmasında 5 gün ağızdan günde 2 kez 500 mg verilir; ağır olguların tedavisinde süre, 10 güne kadar uzatılır. Valasiklovir ayrıca sitomegalovirus infeksiyonunun önlenmesi için yararlıdır. Yan tesirleri asiklovirinkine benzer, yüksek dozda daha sık nörolojik yan tesir yapabilir.

Yan tesirleri: Asiklovir i.v. uygulandığında bile genellikle ciddi bir yan tesir oluşturmaz. Kanda üre azotu ve kreatinin düzeyini yükseltir; bu etkisi olasılıkla renal tubuluslarda kristalize olarak çökmesine bağlıdır. Dehidrate hastalarda ve böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda özellikle dikkatli olunmalıdır. Sık kullanılan bir immünosüpresan ilaç olan siklosporin, aditif etkileşme ile asiklovinin nefrotoksik etki potansiyelini artırır. İnfüzyon yapılan vende tromboflebit oluşturabilir. Nadiren deliryuma neden olabilir. Lokal olarak uygulanması durumunda, sürüldüğü yerde yanma, iğnelenme ve bazen ağrı yapabilir. Döküntü, kaşıntı ve jenital bölgeye sürülmüşse vulvit yapabilir; bu lokal etkiler, hiç olmazsa kısmen, merhemin sıvağına bağlı olabilir.

Deney hayvanlarında teratojenik olmamakla beraber, gebe kadınlarda güvenliliği saptanmamıştır. Onlarda ancak, yararı zararını haklı gösterecekse kullanılabilir.

Famsiklovir ve pensiklovir: Famsiklovir, pensiklovir'in ön-ilaç şeklidir. Onun diasetil türevidir. Pensiklovir, gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunun yani oral biyoyararlanımının artırılması için ön-ilaç şekline getirilmiştir.

Famsiklovir, asiklik guanin nukleozid analogları içinde oral biyoyararlanımı en yüksek (%65-67) olan ilaçtır. Lokal olarak uygulandığında etkisizdir. Yedi gün süreyle ağızdan günde 3 kez 250 mg (immün yetmezliği olanlarda 750 mg) verilerek akut zona zosterin ve akut jenital herpes simpleks infeksiyonunun tedavisi ve nükseden jenital herpes infeksiyonunun baskı altında tutulması için kullanılır.

Pensiklovir sadece lokal uygulanır. Yüzde 1'lik kremi herpes labialiste kullanılır, asiklovir kremine göre daha sık (2 saatte bir) sürülür.

Foskarnet: Sitomegalovirus infeksiyonlarına karşı da kullanıldığından özelliklerine orada değinilmiştir.

İdoksuridin: Kimyaca 2'–deoksi–5–iyodouridin'dir; iyodlu timidin türevi olan bir pirimidin nukleozid analogudur. Esas olarak **herpes simpleks virusuna** karşı etkilidir. Asiklovir için yukarıda tanımlanan şekilde konak hücreleri içinde trifosfat türevine dönüştürülerek etkinlik kazanır. Seçiciliği fazla olmadığından ve fazla toksik olduğundan **sadece lokal** uygulanır; sistemik uygulanmaz.

İdoksuridin, **herpes simpleks keratiti'**nin yüzeyel epitelyal şekillerinin tedavisinde göze lokal uygulama suretiyle kullanılır. Derin (stromal) keratit şeklinde etkisizdir. Konjonktiva kesesine % 0.5'lik merheminden günde 4–6 kez veya % 0.1'lik solüsyonundan 1–2 saatte bir uygulanır. Uygulanma yerinde iritasyon belirtilerine neden olabilir.

2. SİTOMEGALOVİRUSA ETKİLİ İLAÇLAR

Gansiklovir sodyum: Asiklovir gibi asiklik guanin nükleozid analoğudur. Sitomegalovirus üzerinde in vitro etkinliği, asiklovirinkine göre yaklaşık 50 kez daha güçlüdür. AİDS'li hastalar ve immünosüpresif tedavi uygulanan kemik iliği veya solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar gibi immün yetmezlikli kimselerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan **sitomegalovirus (SMV) infeksiyonlarının bazı şekillerinde** etkilidir. İntravenöz yoldan uygulanır. AİDS'li hastaların % 90'dan fazlasında yerleştiği saptanan sitomegalovirusların bazı hastalarda neden olduğu ve körlüğe yol açan **sitomegalovirus retinit**inin tedavisinde yararlı bulunmuştur. Viremiyi 4–5 günde giderir. Beyin, karaciğer veya gastrointestinal kanalda yerleşen viruslara etkisizdir. Bazı ülkelerde göz içine cerrahi girişimle yerleştirilen **implant şekli** de pazarlanmıştır. Virusta bu ilaca karşı rezistans gelişebilir. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda önemli bir ölüm nedeni olan **SMV'ye bağlı interstisyel pnömoni**nin profilaksisi için de yararlı bulunmuştur. Bu hastalıkta i.v. immünoglobülinle birlikte tedavi için de kullanılabilir. SMV infeksiyonlarında rezistans nedeniyle gansikovir etkisizse, alternatifi foskarnettir. Gerekirse bu iki ilaç **kombine** kullanılabilir. Benzeri ilaçlar gibi gansiklovir'in de myelotoksik ve nefrotoksik etkisi vardır. En sık görülen yan tesiri nötropenidir. Teratojeniktir.

Valgansiklovir: Gansiklovirin ön-ilaç şeklidir, vücutta ona dönüşür. Lokal olarak uygulandığında etkili değildir. AİDS'li hastalarda gelişen sitomegalovirus retinitinin başlangıç tedavisinde, tedavinin idamesinde ve ayrıca SMV-pozitif vericilerden alman solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda sitomegalovirus infeksiyonunun gelişmesini önlemek için kullanılır. Günlük dozu tedavide ilk 21 gün ağızdan günde 2 kez 900 mg ve idame ya da önlemede günde 1 kez 900 mg'dir. Yan tesirleri gansiklovirinkilere benzer.

Foskarnet sodyum: Kimyaca fosfonoformik asidin sodyum tuzudur. Viral DNA polimerazı inhibe ederek **başta sitomegalovirus olmak üzere** bütün insan herpesvirus türlerinde DNA sentezini inhibe eder. Yukarıda adıgeçen viral enzim molekülü üzerinde foskarnet'in etkilediği yer asiklovirinkinden farklıdır. Bu nedenle foskarnet, asiklovire rezistans kazanmış viruslara karşı da etkilidir. Asiklovir ve benzeri ilaçların aksine, olduğu gibi etkinlik gösterir, hücre içinde fosfat türevlerine dönüşmesi gerekmez. Konak hücrelerinin DNA polimerazını çok az inhibe eder veya hiç dokunmaz. Mide–barsak kanalından % 12–22 oranında absorbe edilir. böbreklerde büyük kısmı, değişmeksizin itrah suretiyle elimine edilir; terminal eliminasyon yarılanma ömrü 18–42 saat kadardır. Pirofosfat analoğu olması nedeniyle foskarnet kısmen kemik ve kıkırdak dokusunda toplanır.

Kullanılış yerleri: (i) AİDS'li hastalarde gelişen sitomegalovirus retinitinin tedavisi ve (ii) immün yetmezlik bulunan olgularda asiklovire yanıt vermeyen, cilt ve mukozalardaki (mukokütanöz) herpes simpleks virus infeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesidir. Tedavi için başlangıçta i.v. infüzyonla 12 saatte bir 5 mg/kg 14-21 gün verilir; önleme için 7-14 günlük uygulama yapılır. İdame için yukarıda belirtilen doz günde 1 kez verilir ve hastanın immün bozukluğu düzelene kadar ya hergün ya da haftada 5 gün verilir. En sık görülen yan tesiri böbrek fonksiyonlarını bozmasıdır; akut tübüler nekroz yapabilir. Birçok antiviral ilaçtan farklı olarak belirgin bir myelotoksik etkisi yoktur. Serum kalsiyum ve fosfat düzeyinde sıklıkla değişme yapar. Bu hiperkalsemi veya hipokalsemi ve hiperfostatemi veya hipofosfatemi şeklinde olur. Ayrıca flebit, anemi, kırıklık, yorgunluk, gastrointestinal bozukluklar, tremor, konvülsiyon, iritabilite ve ve halusinoz yapabilir.

Sidofovir: Kimyaca asiklik nukleozid fosfonat türevi olan bir sitozin nukleotid analoğu'dur. Diğer ilaçlara göre daha toksiktir. Diğer ilaçların uygun bulunmadığı, AİDS'e eşlik eden sitomegalovirus retinitine karşı önce 2 hafta süre ile haftada bir 5 mg/kg i.v. infüzyonla verilir; sonra doz aralığı 2 haftaya çıkarılır. nefrotoksisitesi belirgindir. Teratojeniktir, gebelerde kullanılmadıktan başka erkeklerin tedavi sırasında ve tedavi bittikten 3 ay sonraya kadar çocuk sahibi olmaya girişmemesi gerekir. Böbrek fonksiyonunda orta derecede ya da ağır bozukluk varsa kullanılmamalıdır.

Valasiklovir: Herpes simpleks virusuna karşı da etkili olduğundan özelliklerine o bölümde değinilmiştir (bkz. s.298).

II. İMMÜN YETMEZLİK VİRUSUNA ETKİLİ İLAÇLAR (ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR)

İlk olarak 1981 yılında farkına varılan AİDS'li hastaların ve ARC'li (AİDS–related complex, AİDS ile ilişkili kompleksli) hastaların tedavisi için, hastalık etkeni olan

HİV'i (human immunodeficiency virus, genellikle HİV–1 tipi) öldürebilen veya inhibe edebilen sentetik antiviral ilaçların geliştirilmesine yönelik yoğun çalışmalar yapılmaktadır. **Türkiyede** HİV ile infekte olmuş kişi sayısı Sağlık Bakanlığının 2004 yılındaki verilerine göre 1992'dir. Bunlardan 551'inde AİDS (edinilmiş immun eksiklik sendromu) gelişmiştir; diğerleri ise sendrom gelişmesi için adaydır. Aynı yıl ABD'deki olgu sayısı yaklaşık 415.000'dir. Dünyadaki olgu sayısı 30 milyonun üstündedir.

HİV, retrovirus tipinde bir **RNA virusu**dur; kan ve lenfoid dokudaki **CD4+ T lenfositleri** (diğer adıyla yardım–edici/ indükleyici, "helper–inducer" T lenfositler veya kısa Th lenfositler) **tutar.** Bunun nedeni, virusun sözkonusu T lenfositlerin yüzeyindeki **CD4 reseptörleri**ne yüksek afiniteli bir şekilde bağlanması ve lenfositler içine bu reseptörler aracılığı ile girebilmesidir. Virusla infekte edilen lenfositler yüzeylerinde iki glikoprotein eksprese ederler (gp 120 Env ve gp 41 Env T proteinleri). CD4 proteini taşıyan normal T lenfositler, infekte T lenfositlerle temas ettiklerinde, onların yüzeylerindeki adıgeçen iki protein aracılığı ile onlarla kaynaşırlar (füzyon). İn vitro incelemelerde bu kaynaşma sonucu meydana gelen çok–nukleuslu hücrelerin (sinsisyum), sonunda öldükleri bulunmuştur. Bu olay, virusun sözü edilen özel T lenfositleri öldürmesinin önemli mekanizmalarından biridir.

HİV virusu duruma göre latent veya litik tipte infeksiyon yapar; son tipinde, sözkonusu lenfositler kısmen yukarıda belirtilen mekanizma ile ve belki de bilinmeyen diğer mekanizmalarla yıkılırlar ve sonuçta ağır immün yetmezlik gelişir. AİDS tedavisinde sorun yaratan iki durumdan biri hastanın immün yetmezliği nedeniyle ilacın antiviral etkinliğine konak immünitesinin yardım edememesidir. Diğer sorun, virusun beyini de infekte edebilmesi ve ilaca karşı kan–beyin engeli nedeniyle, buradaki infeksiyonun tedavisinin zorluk arzetmesidir.

Antiretroviral ilaçların **etki mekanizmalarına** ilaç grupları bağlamında ileride değinilmiştir. Bu grup ilaçların çoğu çeşitli mekanizmalarla virus DNA polimerazını veya ters transkriptazını inhibe ederek viral DNA (genom) replikasyonunu bozar. Bu ilaçların AİDS hastalarındaki **terapötik etkinliğinin başlıca objektif göstergeleri şunlardır: (i)** hastanın ömrünü uzatmaları, **(ii)** kanda düşmüş olan CD4 + lenfosit sayısını yükseltmeleri, **(iii)** hastanın **virüs yükünü** (serumun mililitresindeki viral mRNA kopyalarının RP PCR yöntemiyle ölçülen sayısını) azaltmaları, **(iv)** oportünistik infeksiyon ve diğer komplikasyonların insidensini azaltmaları, **(v)** hastanın genel durumunu düzeltmeleri, **(vi)** cildin kaybolmuş olan gecikmiş–tipteki aşırı–duyarlık reaksiyonlarını geri getirmeleri, **(vii)** serumda HİV p24 antijeni titresini (p24 antijenemisini) azaltmaları ve **(viii)** vücut ağırlığında artma yapmaları.

HİV infeksiyonu tedavisinde rezistans gelişmesi sorunu: HİV–1'in antiretroviral ilaçlara rezistans geliştirmesi, viral genlerdeki mutasyon nedeniyle viral ters transkriptaz ve proteaz enzimlerinin, ilaç tarafından inhibe edilme yeteneklerinin azalmasına bağlıdır. HİV–1'in genlerinde spontan **mutasyon hızı** oldukça yüksektir. Bu konuda ayrıntılı bilgi Kitabın 11. Baskısında 34. Konuda verilmiştir.

Rezistans gelişmesini önlemek için antiretroviral ilaçlar **üçlü veya dörtlü kombinasyonlar** halinde yeterli dozda, uzun süre kullanılmalı ve hasta tedaviye, yeterli derecede uyunç göstermelidir. Tedaviden önce ve tedavi sırasında **rezistansın test edilmesi** için fenotipik ve genotipik testler vardır.

Antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşmeler: Önemli bir etkileşme düzeyi konak hücresi içindeki **fosforilasyon olayıdır.** Zidovudin + stavudin ve olasılıkla zalsitabin + lamivudin kombinasyonlarından sakınılmalıdır. Bu ilaçlardan biri diğerinin hücre içinde etkin türevine fosforile edilmesini yarışma suretiyle inhibe eder. Diğer bir etkileşme düzeyi **ilacın karaciğerdeki metabolizmasıdır.** Proteaz inhibitörleri CYP3A4 enzimi ile metabolize edilir ve diğer ilaçların bu enzimle metabolizmasını inhibe eder. En güçlü inhibitör ritonavir ve en zayıfı sakinavirdir. Nevirapin ve efavirenz gibi nukleozid–olmayan TT inhibitörleri adı geçen P450 sitokrom enzimini indükleyerek proteaz inhibitörlerinin plazma konsantrasyonunu düşürürler. Nukleozid analoglarının, proteaz inhibitörleri ile etkileşmesi beklenmez. CYP3A4 enzimi diğer tür ilaçlar tarafından da inhibe edilebilir ve indüklenebilir (bkz. 5. Konu).

Antiretroviral ilaç kombinasyonları ve ilaç dozları saptanırken klinik yönden anlamlı etkileşmelerin dikkate alınması gerekir.

Sınıflandırma: Antiretroviral ilaçlar etki mekanizmalarına göre üç ana gruba ve ilk grup da iki alt–gruba ayrılır. Bu gruplar ve alt-gruplardaki ilaçlardan bazılarının özelliklerine aşağıda ayrıntılı değinilmiştir.

1. Ters transkriptaz (TT) inhibitörleri: HİV, konak T hücreleri içine girdikten sonra erken dönemde meydana gelen **viral genomik RNA,** hücrenin kendi genomik DNA'sına eklenecek olan viral çift-iplikli DNA kopyası haline dönüştürülür; dönüşüm **viral ters transkriptaz** (diğer adıyla RNA'ya bağımlı DNA polimeraz) enzimi tarafından katalize edilir. Bu enzimi inhibe eden ilaçlar virusun yaşam siklusunu bu basamakta yarım bıraktırarak hücreler içindeki **akut infeksiyonu önlerler;** kronik infeksiyonu pek etkilemezler. Bu gruptaki ilaçlar **nukleozid** ve **nukleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörü ilaçlar** olarak **iki alt–gruba** ayrılır.

Nükleozid TT inhibitörlerinden (NTTİ'lerden) halen klinik kullanımda olanlar aşağıdakilerdir ve ortak özellikleri 2',3'–dideoksinukleozid analogu olmalarıdır: **abakavir, didanozin, emtrisitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir disoproksil, zalsitabin** ve **zidovudin.** Ters transkriptaz enzimi üzerinde ilacın bağlandığı yer çevresindeki amino asidlerde sık mutasyon olması nedeniyle etkilerine **çabuk rezistans** oluşur. Bu nedenle bir nukleozid TT inhibitörü, ya bir nukleozid–olmayan TT inhibitörü ile veya çoğu zaman bir proteaz inhibitörü ile **kombine** kullanılır.

Nukleozid-olmayan (non-nukleozid) TT inhibitörleri (NNTTİ'ler) klinik kullanıma daha sonra girmiştir; bunlardan halen kullanılanlar **efavirenz, etravirin ve nevirapin**'dir.

Zidovudin (azidotimidin, AZT): AİDS'li veya ARC'li hastaların tedavisi için kullanılmaya başlanılan ilk antiviral ilaçtır. Kimyaca 3'–azido–3' –deoksitimidin'dir. Bir retrovirus olan HİV'in çoğalmasını inhibe eder; timidin nukleozidinin antimetaboliti ve analogudur. Virusla infekte hücrelerin içinde **timidin kinaz** enzimi tarafından önce azidotimidin monofosfat'a ve sonra diğer kinazlarla trifosfata dönüştürülerek etkinlik kazanır. HİV'in **ters transkriptaz**ına görece selektif bir şekilde afinite gösterir

ve bu enzim tarafından, sentez edilmekte olan virus DNA zincirine sokulur ve böylece **viral DNA sentezini bloke ederek sentezi durdurur.** İnsan hücre çekirdeğinde DNA sentezini yapan, DNA polimeraz–alfa enzimine karşı bu ilacın afinitesi düşüktür; fakat, virustaki analoğu kadar olmasa bile, bu enzimi de inhibe edebildiğinden myelotoksik etkinlik gösterir ve kemik iliğini baskılayabilir.

Ağız yolundan alınır ve mide–barsak kanalından iyi (% 60 – 70) absorbe edilir. Ayrıca 0.9–1.4 mg/kg/saat hızında i.v. infüzyonla verilebilir. Kan–beyin engelini aşar; BOS'ta plazmadakinin % 50–60'ına eşit bir konsantrasyon oluşturur. Karaciğerde glukuronik asidle konjugasyon suretiyle ve hızlı bir şekilde inaktive edilir; eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1 saat kadar). Aktif trifosfat şeklinin hücre içindeki yarılanma ömrü ise 3–4 saattir. Zidovudin'in glukuronik asidle konjügasyonunu inhibe eden probenesid, bu ilacın vücuttan atılmasını engelleyerek etkinliğini artırır ve doz intervalinin uzatılmasına olanak verir.

Kanda CD4+ lenfosit sayısı 500/mm^3'ün altında olan HİV infeksiyonunun tedavisi için başlangıçta halen en tercih edilen ilaçtır. T lenfositler içinde HİV üremesini inhibe ettiği için, kanda düşmüş olan CD4+ T lenfositlerin düzeyini yükseltir ve kanda HİV antijeni düzeyini düşürür. Anerjik hastalarda kaybolmuş olan cildin gecikmiş–tipteki aşırı–duyarlık reaksiyonlarının yeniden belirlemesine neden olur. Hastaların kilo almasına yol açar. Çok–merkezli klinik denemeler ağır AİDS'lilerde mortaliteyi belirgin şekilde azalttığını ve hastanın ömrünü uzattığını göstermiştir. Yan tesirlerinin ciddiliği nedeniyle semptomsuz (latent) HİV virusu taşıyıcılarında kullanılması tavsiye edilmez; bunlarda myelotoksik etkisi sonucu immün dengeyi bozup hastalığı başlatabilir. Ağız yolundan erişkinlere 4 saatte bir (gece dahil) 200–300 mg (veya 3.5 mg/kg) uzun süre (mümkünse ömür boyu) verilir.

HİV'li kanla temas etmiş iğnenin veya bisturinin sağlam kimseye **batması sonucu** infeksiyonun bulaştırılmasını **önlemek için de** kullanılır. Hastanın virus yükü, batmanın derinliği ve batanın ven veya arter içine kadar sokulması riski artırır. Bu durumda batmayı izleyen 24 saat, en iyisi 2 saat, içinde başlatılan 4 haftalık zidovudin tedavisinin infeksiyon riskini % 80 azalttığı bulunmuştur. Riskin fazla olduğu durumlarda zidovudin–lamivudin kombinasyonu kullanılır; buna bir proteaz inhibitörü de eklenebilir. HİV'li kanın cilde yalnızca teması halinde infeksiyon riski % 0.3 olarak kestirilmiştir; bu durumda tedavi gereği, ilacın yan tesirlerine bağlı riski dikkate alarak belirlenir.

İnfekte **gebe kadınlara** gebeliğin ortasından itibaren ağızdan ve doğum eylemi sırasında i.v. olarak, ayrıca yenidoğanda 6 hafta zidovudin verilmesinin yenidoğanların 2/3'ünde infeksiyonu önlediği bulunmuştur.

Tedavi süresi uzadıkça zidovudin ve diğer nukleozid analoglarına, HİV'in resistans kazanma olasılığı artar. Bu nedenle iki nukleozid ilacın veya bir proteaz inhibitörünün ya da nukleozid-olmayan nevirapinin **kombine edilmesine** giderek artan bir şekilde başvurulmaktadır. Halen en yerleşmiş olan bir kombinasyon, tek müstahzar halinde kombine edilmiş olan **zidovudin ve lamivudin kombinasyonudur** (Combivir).

Myelotoksik etkisi nedeniyle anemi ve lökopeni (özellikle nötropeni) yapar; genellikle trombositopeni yapmaz. Tedavi sırasında kan tablosu periyodik olarak izlenmelidir. Başağrısı, konfüzyon ve lokal tutarık gibi SSS ile ilgili yan tesirler ve bulantı ve kusma zidovudin alanlarda görece sık görülür.

Lamivudin (3TC): Zalsitabin'in kükürtlü analogudur. Ters transkriptazı inhibe edici etkinliği bakımından ondan daha az güçlüdür; ancak konak hücresindeki toksisitesi de düşüktür, zalsitabinin aksine periferik nöropati yapmaz. Oral biyoyararlanımı % 90'a yakındır. HİV çabuk rezistans kazandığı için tek başına kullanılması tavsiye edilmez. AİDS'te diğer antiretroviral ilaçlarla kombine edilerek ağızdan günde 2 kez 150 mg verilir.

Hepatit B virusuna karşı da etkili olduğundan **kronik hepatit B'nin** tedavisinde de kullanılır; interferon alfanın aksine dekompanse dönemdeki olgularda etkilidir. Genellikle interferon-alfanın kullanılamadığı ya da onun tek başına kullanılması sonucu serokonversiyon beklenmeyen hastalara saklanır. Etkililik azalmadığı sürece veya serokonversiyon olana kadar tedavi sürdürülür. Zamanla rezistans gelişebilir. Hastada aynı zamanda **AIDS varsa,** lamivudin, HIV rezistansını önlemek için diğer antiretroviral ilaçlarla kombine verilmelidir. **Hepatit C** virusuna karşı da etkilidir; ancak bu infeksiyonda ribavirin tercih edilir. **Kronik hepatit C** olgularında haftada 3 kez i.m. veya s.k. 16–24 hafta uygulanan interferon–alfa'ya ek olarak 1 yıla kadar bir süre ağızdan günde 100 mg lamivudin verilmesi, interferonun etkililiğini artırır. Yan tesirleri diğer ilaçlara göre azdır ve ciddi değildir.

Didanozin, zalsitabin ve stavudin: Bunlara Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.355).

2. Proteaz inhibitörleri: Virusun yaşam siklusunun ileri döneminde viral proteinlerin çevirisi basamağında meydana gelen **düzenleyici ve yapısal prekürsör proteinlerin** (ters transkriptazın prekürsör şekli dahil) çeviri–sonrası modifikasyonla **aktif proteinlere dönüştürülmesini sağlayan viral aspartat polimerazı** inhibe eden ilaçlardır. Virusun yaşam siklusunu, ilerlemiş olgunlaşma döneminde durdukları için **hem akut ve hem de kronik** olarak infekte edilmiş konak T hücrelerinde etkilidirler. Bu ilaçlar çeviri–sonrası protein modifikasyonları sırasında oluşan geçiş halindeki **peptid substratlarının analogu** olan **peptidomimetik inhibitörlerdir.** Nukleozid–olmayan TT inhibitörü ilaçlar gibi bunlara karşı da HİV'de görece çabuk rezistans geliştiği için bunların NTTİ'lerle **kombinasyonları** kullanılır. Proteaz inhibitörü (Pİ) ilaçlara örnek, **amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, tipranavir** ve **lopinavir'dir.** Lopinavir tek başına etkili değildir, ritonavir ile kombinasyon halinde ("ritanavirli lopinavir") kullanılır ve onun antiretroviral etkinliğini artırır.

Antiretroviral ilaçların ortak yan tesirleri: Proteaz inhibitörlerinin ve nukleozid analoglarının ortak bir yan tesirleri **lipodistrofi sendromudur.** Bunun üç komponenti yağ dağılımının bozulması (yeniden dağılım), insüline rezistans (hiperglisemi) ve kolesterol metabolizmasının bozulması (dislipidemi)'dir. Karında yağ toplanması (santral adipozite), sırtta yağ toplanması ("buffalo hörgücü"), kadınlarda yağ toplanmasına bağlı meme büyümesi, periferde (diğer yerlerde) yağ dokusu azalması, hiperlipidemi ve insulin rezistansı ve yatkınlığı olanlarda tip II diyabet gelişir. Bu bozuklukların, HİV proteazının ilacı bağlayan bölgesinin insanda lipid metabolizmasını düzenleyen iki proteinle ileri derecede (yaklaşık %60) homoloji göstermesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Carr ve diğ., 1998). Yağ dağılımındaki bozukluk stavudin ile tedavide (özellikle didanozin ile kombine edilirse) fazladır ve nukleozid-olmayan ters transkriptaz inhibitörleri ile pek olmaz. Ancak bunları veya proteaz inhibitörlerini alanlarda dislipidemi

belirgindir. Sözü edilen ilaçları kullananlarda plazma lipid ve glukoz düzeylerindeki değişikliklerin tedavi boyunca izlenmesi tavsiye edilir. Nukleozid ters transkriptaz inhibitörlerinin seyrek görülen, bir ciddi yan tesiri **laktik asidoz**dur; bununla birlikte hepatomegali ve karaciğerde yağlanma olabilir. Viral hepatit ve diğer karaciğer bozukluğu olanlarda ihtiyatlı kullanılmalıdırlar. Laktik asidoz semptomatik duruma gelirse tedavi kesilir.

Kombine tedavi: HİV'in ilaçlara karşı çabuk rezistans geliştirmesi nedeniyle HİV tedavisinde antiretroviral ilaçlar genellikle üçlü veya dörtlü kombinasyonlar halinde kullanılır. **Üçlü kombinasyon** genellikle iki nukleozid TT inhibitörü ve bir proteaz inhibitörü (Pİ) (2 NTTİ + 1Pİ) veya iki nukleozid TT inhibitörü ve bir nukleozid–olmayan TT inhibitörü ("2NTTİ+1NNTTİ") ya da 2 nukleozid TT inhibitörü ve bir proteaz inhibitörü ("2NNTTİ + 1Pİ") içerir. Bunlara yeterli yanıt vermeyenlerde üçüncü sırada alternatif olarak "1NTTİ+1NNTTİ +1Pİ" den oluşan üçlü kombinasyon denenir. **Dörtlü kombinasyon** iki nukleozid TT inhibitörü ile bir nukleozid–olmayan TT inhibitörü ve bir proteaz inhibitörü içerir. Üçlü ve dörtlü kombinasyonlar ile tedavi virus replikasyonunun sürekli baskılanmasını ve sürekli klinik düzelmeyi sağlar; serumda viral RNA kopya sayısı, saptama sınırının altına iner. Ancak bu **radikal tedavi değildir.** Tedavi kesilirse replikasyon ve klinik belirtiler yeniden başlar. Bu tür kombinasyonlarla yapılan tedaviye **yüksek etkili antiretroviral tedavi** (HAART, highly active antiretroviral therapy) denilir. Böyle bir tedavinin maliyeti oldukça yüksektir. Ayrıca hastanın uyuncunun sağlanması da sorun yaratır. Bazı ilaçların kombine tablet veya kapsül şekilleri pazarlanmıştır (lamivudin + zidovudin tableti [Combivir], abacavir + lamivudin + zidovudin tableti [Trizivir] ve emtrisitabm + efavirenz + tenofovir tableti [Atripla] gibi). 2NTTİ içeren kombinasyonlarda birlikte zidovudin ve stavudin veya herhangi bir kombinasyonda birlikte didanozin, lamivudin ve zalsitabin kullanılmaz.

3. Diğer antiretroviral ilaçlar: Bu alt gruba etki mekanizması yukarıdaki alt-gruplardaki ilaçlardan farklı olan ilaçlar konulur. Halen enfuvirtid, maravirok ve raltegravir adlı üç ilaç vardır. Diğer antiretroviral ilaçlara rezistans gösteren veya onları tolere edemeyen hastalarda uygun bir diğer antiretroviral ilaçla kombine edilerek kullanılırlar, **tek başlarına kullanılmazlar.**

Enfuvirtid: Antiretroviral etki mekanizması, diğer AİDS ilaçlarınınkinden farklıdır. HİV'in lenfosit membranına bağlandıktan sonra içeri girebilmesi için gerekli olan virus ve hücre membranlarının kaynaşması (füzyon) olayını inhibe eder. Bu ilaç söz konusu olayda aracılık eden gp41 adlı HİV proteininin bir segmentine yapıca benzediği için, sözü edilen olayda gp41'in işlevini bozarak hücre içine virus girişini engeller.

Diğer antiretroviral tedavi rejimlerine yanıt vermeyen veya onları tolere edemeyen hastalarda diğer antiretroviral ilaçlarla kombine edilerek HİV infeksiyonunun tedavisinde kullanılır. Günde 2 kez 90 mg ciltaltına injekte edilir. Ciddi aşırı duyarlık reaksiyonu yapabilir.

Maravirok, CCR5 kemokin reseptörü antagonistidir. Sadece CCR5-tropik HİV infeksiyonunda, daha önce antiretroviral ilaçlarla tedavi edilmiş hastalarda diğer antiretroviral ilaçlarla kombine edilerek kullanılır. **Raltegravir, HİV integraz enzimi**nin inhibitörüdür. Çoklu-dirençli infeksiyonda diğer antiretroviral ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılır.

III. İNFLUENZA VE DİĞER SOLUNUM YOLU VİRUSLARINA ETKİLİ İLAÇLAR

İnfluenza (grip) virusu, esas olarak solunum sisteminde yerleşen ve oldukça çabuk rezistan suşlar oluşturan bir mikroorganizmadır. **Rezervuarının** domuzlar ve su kuşları ile kümes hayvanları olduğu bildirilmiştir. Her yıl kış aylarında dünya nüfusunun %5–20'sini infekte ettiği kestirilmiştir. Kış aylarında hastaneye yatma sayısını, ölüm hızını arttıran ve önemli ekonomik zararlara yol açan bir etkendir. Sadece ABD'de influenzaya bağlı yıllık hastaneye yatma sayısının 172.000, ölüm sayısının 20.000 ve işgünü kaybının en az 15 milyon ve dolaylı ya da dolaysız ekonomik kayıpların bedelinin 3–5 milyar dolar olduğu kestirilmiştir. Son yıllarda Güneydoğu Asya kaynaklı kuş (kümes hayvanları gibi) gribi ("avian flu") tipi influenza A virusunun patojenik suşlarının (H5N1 gibi) yol açtığı bir influenza tipi ortaya çıkmıştır. Son olarak 2009 yılı başında domuz gribi ("swine flu") Meksika'dan başlayarak ortaya çıkmıştır; etkeni influenza A H1N1 virus suşudur.

Ciltaltına injekte edilen **inaktive aşılar** influenza infeksiyonuna karşı kısmi koruma sağlar; son yıllarda intranazal sprey şeklinde canlı-attenüe (zayıflatılmış) aşı da çıkmıştır. Aşının başarısı, içindeki virus suşlarının epidemi yapan suşlara ne kadar uyduğuna bağlıdır. Virusun antijenik bileşiminin çabuk değişmesi ve yüksek riskli hastalarda immün sistem etkinliğinin düşük olması da başarısızlıkta rol oynar. Virusun antijen bileşimi her yıl küçük değişikliklere (antijen oynaması, antigenic drift) ve yaklaşık on yılda bir önemli değişmelere (antijen kayması, antigenic shift) uğrar. Son olay büyük boyutlu epidemilerden ve 1918 yılından beri ortaya çıkmış olan üç pandemiden sorumludur.

İnfluenzaya karşı yakın zamana kadar kullanılan ilaçlar amantadin ve rimantadin idi. Son yıllarda hem influenza A ve hem de influenza B virusuna etkili, viral nöraminidaz inhibitörü ilaçlar kullanıma girmiş ve ilk iki ilacın yerini almıştır. Tedavi için kullanılabilen influenza ilaçları, influenza olduğunda ciddi komplikasyon riski olan (kısaca **"risk altındaki") daha önce aşılanmamış kişilerde kullanılmalıdır.** Bu kişiler şunlardır: (i) Yaşı 65'i geçenler veya (ii) Daha düşük yaşta olup da astma ve diğer kronik obstrüktif akciğer hastalıkları dahil kronik solunum yolu hastalıkları olanlar ve tedavi altındaki hipertansiyon hariç önemli kardiyovasküler hastalığı olanlar, diabetliler ve immunosüpresif hastalığı ya da immünosüpresif ilaçla tedaviye bağlı böyle bir durumu olanlar. İnaktive aşıyla bağışıklık sağlananlarda, epidemi aşıdan sonra 15 gün içinde ortaya çıkmışsa ya da epidemi yapan suş aşı içindekilerden farklıysa ilaçla profilaksi yapılabilir.

Diğer bir solunsal virus olan ve nadir görülen bir infeksiyona yol açan **solunsal sinsisyel virusa** karşı **ribavirin** kullanılır.

Nöraminidaz inhibitörleri: Bu grupta halen **sialik asid analogu** olan iki ilaç, oseltamivir ve zanamivir bulunur. İnfluenza virusunun nöraminidaz enziminin güçlü ve selektif inhibitörleridir. Virusun hem A ve hem de B tipine karşı etkilidirler. Konak hücre içinde çoğalan ve olgun hale gelen virion, konak hücre membranındaki glikoproteinlerin sialik asid grubuna bağlanır, bu bağlanma viral membrandaki nöraminidaz tarafından kırılmadığı takdirde virus hücreden çıkıp etrafa dağılamaz. Nöraminidaz inhibitörü ilaçlar, moleküllerinin sialik aside benzemesi nedeniyle bu enzimi inhibe eder ve virusun hücreden çıkarak diğer hücreleri infekte etmesini engeller.

Nöraminidaz influenza virusunun hava yolunda mukus tarafından inaktive edilmesini de önler ve olasılıkla hava yolu mukozasına virusun yerleşmesini kolaylaştırır. Enzimin ilaçlarla inhibisyonu, virus taneciklerinin hücre yüzeyinde yapışıp kalmak ve birbirleriyle birleşmek suretiyle küme oluşturmasına neden olarak vücutta yayılmalarını engeller.

Tedaviye semptomların başlamasından itibaren 48 saat içinde başlanılmalıdır. Yararları kısıtlıdır. Hastalığın ateş ve diğer belirtilerinin devam süresini 1-1.5 gün kısaltırlar. İnfluenzaya tutulan yaşlı hastalarda ve KOAH, astma veya diğer kronik hastalığı olanlarda, influenza'nın komplikasyonlarını (alt solunum yolu komplikasyonları dahil) ve hastaneye yatırma gereğini azalttıkları gösterilmiştir.

Oseltamivir, sialik asid analogu olan bir aktif maddenin etil esteri olan bir ön–ilaçtır. Bu maddenin barsaktan biyoyararlanımı düşük olduğu halde, oseltamivirinki yeterlidir. Karaciğerde enzimatik dönüşümle hızlı şekilde aktif maddeye dönüşür. Aktif maddenin eliminasyon yarılanma ömrü ilacın günde iki kez verilmesine olanak verecek kadar uzundur.

Oseltamivir influenza A ve B infeksiyonlarının **hem önlenmesi ve hem de tedavisinde** yararlı bulunmuştur. Bu indikasyonlar için, geliştirildiği ülkede 1999'da onaylanıp pazarlanmıştır. Risk altındaki hastalarda tavsiye edilir. Tedavi için beş gün süre ile ağızdan günde iki kez 75 mg verilir. Kreatinin klerensi 30 ml/dak altına inmiş böbrek hastalarında günlük dozun günde bir kez 75 mg olarak verilmesi gerekir. Profilaksi için (kuş gribi ve domuz gribi profilaksisi dahil) günde bir kez 75 mg 7 gün süre ile verilir. Pediyatrik doz şemasına göre tedavi ve profilaksi için çocuklarda da kullanılır. En sık görülen yan tesirleri bulantı ve kusmadır; hastaların bu ilaca genellikle iki dayandığı bulunmuştur. Çocuklarda ve ergenlerde nöropsikiyatrik bozukluklar yaptığı bildirilmiştir. Rezistans gelişmesi bağışıklık bozukluğu olmayanlarda seyrek görülür.

Zanamivir, ağızdan verildiğinde yeterli antiviral etki göstermez. Geliştirildiği ABD'de ve ayrıca İngiltere'de epidemi sırasında sadece risk altındaki kişilerin influenza A ve B infeksiyonunun **tedavi**si için onaylanmıştır; profilaksi için kullanılmaz. Risk altında olmayan, influenza dışında sağlam sayılanlarda kullanılmaz. Özel bir inhalatörle toz halinde ağız boşluğuna günde 2 kez 5–10 mg püskürtüp **inhale edilmek** suretiyle uygulanır. Tedaviye, semptomların başlamasından sonra 48 saat içinde başlanılmalıdır ve 5 gün devam edilmelidir. Hastalığın devam süresini ortalama 2.5 gün kadar kısalttığı (plasebo verilenlerde 7.5, ilaç alanlarda 5 gün) bulunmuştur. Gastrointestinal bozukluklar ve nadir olarak bronkospazm ve ciltte döküntü yapabilir.

Amantadin ve rimantadin: Sadece influenza A virusunun çeşitli suşlarına (Asya nezlesi virusu gibi) karşı profilaktik etkili olan sentetik ilaçlardır. Bu virusa yakından benzeyen influenza B virusuna karşı etkili değildirler (İlave bilgi için bkz. 11. Baskı 34. Konu).

Ribavirin (tribavirin) ve palivizumab: Ribavirin, **purin (guanozin) nukleozid analogu**dur; in vitro olarak hem RNA viruslarına ve hem de DNA viruslarına etkili geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır. Ancak klinikte, özellikle bebekler ve çocuklarda tehlikeli pnömoni ve bronşiolit yapan **solunsal sinsisyel virus infeksiyonlarının** ve Afrikada endemik olarak bulunan **Lassa ateşi**nin tedavisi için yararlıdır. Antiviral etkisi **iki mekanizmaya dayanır:** (i) Hücrede fosforile edilmiş ribavirin (ribavirin 5'–monofosfat ve ribavirin 5'–trifosfat), viral DNA'nın ve DNA'nın yapımında kullanılan guanozin prekürsörlerinin sentezini bozar. (ii) Ribavirin 5'–trifosfat, viral mRNA'nın konak hücresinin ribozomuna bağlanmasını ("capping" olayını) inhibe ederek hücrede viral protein sentezini durdurur.

Sinsisyel virus infeksiyonu tedavisinde sistemik toksik etkisinden sakınmak için **aerosol şeklinde** solunum yoluna lokal uygulanır. Bunun için ml'de 20 mg ilaç içeren (300 ml steril su içinde 6 g ribavini çözerek hazırlanan) solüsyonu yapılır ve ufak tanecikli aerosol şeklinde respiratör, maske veya çadır ile günde 18 saat inhale ettirilir; uygulama 3–7 gün sürer. Ribavirin **Lassa ateşi**nin tedavisinde i.v. infüzyonla uygulanır.

Palivizumab: Solunsal sinsisyel virusa bağlı ciddi alt solunum yolu infeksiyonu için yüksek risk altındaki bebekleri ve küçük çocukları **SVS bronşiolitine karşı** korumak için hastalık sezonu boyunca profilaksi amacıyla kullanılan bir **monoklonal antikor**dur. Ayda bir 15 mg i.m. uygulanır. **Özellikle hastalık riski yüksek** konjenital kalp hastalığı veya immün sistem bozukluğu olan çocuklarda ve prematüre küçük çocuklarda tavsiye edilir. Bu ilaç yerine seçenek olarak **solunsal sinsisyel virus immünglobülini** (ayda bir i.v. 750 mg/kg) verilebilir. Ayrıca palivizumab, aerosol inhalasyonu veya nebülizasyon suretiyle lokal olarak da uygulanabilir.

Ribavirin ileride değinildiği gibi, **kronik hepatit C hastalarında** da kullanılır, tek başına klinik belirtileri baskılar, fakat viremiye etkisizdir. Onun için tek başına değil interferonlarla birlikte kullanılır. **Ağızdan** günde 2 kez 500–600 mg **ribavirin** verildiğinde 6 aylık kombine uygulamadan sonra hastaların %40–60'ında virusların yok olmasını sağlamıştır.

Ribavirin önemli bir sakıncası, sık olarak hemoliz yapması ve anemiye neden olmasıdır. Kemik iliğini baskılayabilir. Fötusu öldürebilir veya malformasyonlar yapabilir. Gebelerde kullanılmamalıdır.

IV. HEPATİT B ve C VİRUSLARINA ETKİLİ İLAÇLAR

Bu iki virusa karşı kullanılan ilaçlar interferon-alfa, peginterferon-alfa, lamivudin, ribavirin, adefovir dipivoksil, entekavir ve telbivudin'dir.

Akut viral hepatit tedavisinde bir komplikasyon yoksa genellikle semptomatik tedavi uygulanır; bu yaklaşım hastalığın kronikleşmeden geçmesini sağlıyabilir. Aşağıda belirtilen ilaçlar akut hepatit B veya C'de etkisizdirler, kullanılmazlar, hatta kronikleşmeyi kolaylaştırabilirler. Sayılan ilaçlar **kronik hepatit B ve C**'nin tedavisinde kullanılır. Vücuttaki virusları büyük ölçüde azaltabilirler (özel deyimiyle virus yükünü ileri derecede düşürebilirler). Karaciğer parenkimasındaki bozukluğu düzeltebilir, karaciğer işlevinin dekompanse duruma gelmesini geciktirebilir ve önleyebilir, Ancak tedaviye yanıt verenlerin oranı %50'den azdır ve düzelmeden sonra nüks görece sık görülür. Hepatit A'ya karşı etkili bir ilaç yoktur. Hepatit A ve B'ye karşı aşı ile etkili koruma sağlanabilir.

İnterferon alfa'ların hepatit B ve C virusuna özgül antiviral etkinliği virusun memeli hücresinde replikasyonunu inhibe etmelerine ve konağın immün yanıtını olumlu yönde değiştirmelerine bağlıdır. Ayrıca interferon alfalar, belirli tümör hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiklerinden

(antiproliferatif etki) belirli malignitelerin tedavisinde kullanılırlar.

İnterferonlar hakkında genel bilgi: İnterferonlar, RNA ve DNA viruslarının ve çeşitli sitokinlerin (interlökin– 1 ve –2 ve tümör nekroz faktörü–alfa gibi) sataşması sonucu insan ve diğer memeli türlerinin hücreleri tarafından üretilen ve o türün diğer hücrelerini birçok viruslara ve diğer infeksiyon etkenlerine karşı koruyabilen, 165–187 aminoasid ardışımından oluşan, suda çözünen, 17–25 kilodalton molekül ağırlığında glikoprotein yapılı endojen maddelerdir. Viruslardan başka, bakteriler ve hücre içine yerleşen çeşitli mikroorganizmalar da interferon sentezine ve salıverilmesine neden olurlar. İnterferonlar hücreyi istila eden **virus için özgül değildir;** diğer virusların da gelişme ve çoğalmasını inhibe ederler. Bu nedenle antiviral spektrumları geniştir, hem DNA ve hem de RNA viruslarını öldürülebilirler. Öte yandan interferonlar, **konağın türüne özgüldür.** Şöyle ki bir memeli türünün interferonu, diğer bir türde fazla etkili değildir. Bu nedenle insanda kullanılacak interferonun **insan hücresi kaynaklı** olması gerekir.

İnterferonların **üç tipi vardır.** Bunlar **interferon–alfa** (İFN–alfa), **interferon–beta** (İFN–beta) ve **interferon–gama** (İFN–gama)'dır. İFN–alfa alt–tipleri arasında insan vücudunda **en yüksek oranda meydana gelen** İFN–alfa 2'dir. İFN–beta ve İFN–gama biyosentezi farklı birer gen tarafından kontrol edilir ve bunlar farklı, fakat tek bir proteinden ibarettir; oysaki İFN–alfa'nın hücre çekirdeğinde kodlanması en az 24 farklı gen tarafından yapılır ve bu genlerin 15 fonksiyonel protein kodladıkları saptanmıştır. İFN–alfa ve beta üretimi viruslara maruz kalan hücre türlerinin hemen hemen hepsinde indüklenir; oysaki İFN –gama üretimi sadece T lenfositlerde olur ve antijenler, mitojenler ve belirli özgül sitokinler tarafından indüklenir. İFN–alfa 'nın çok sayıda alt–tipinin olmasının biyolojik anlam ve öneminin ne olduğu henüz bilinmemektedir. Ancak, bu alt–tiplerin ve bunların oluşturduğu doğal karışımın klinik etkililiği aynıdır. Antiviral etki mekanizmaları ileride açıklanmıştır.

İnterferon–beta ve interferon–gama; antiviral ya da antineoplastik olarak kullanılmaz; bunlardan ilki mültipl skleroz tedavisinde ve ikincisi kronik granülomatöz hastalıkta ciddi ikincil infeksiyon sıklığını azaltmak için kullanılır.

İnterferon-alfa'lar ve peginterferon alfa'lar

İnterferon alfa'nın IFN alfa-2 alt-tipinin her biri farklı bir IFN alfa geni tarafından kodlanan interferon alfa-2a (İFN alfa-2a) ve interferon alfa-2b (İFN alfa-2b) türleri DNA rekombinasyonu teknolojisi ile E.coli kültürlerinden elde edilerek saflaştırılmıştır. Rekombinant IFN alfa-2a proteini (Roferon A) 165 aminoasid rezidülü yaklaşık 19.000 dalton molekül ağırlıklı bir proteindir. Bir mg'ının özgül etkinliği 270.000.000 uluslararası ünite (İÜ)'dür. 3, 6, 9, 18 ve 36 milyon İU (MİU) ilaç içeren injeksiyonluk solüsyonu, flakon veya hazır injektör şeklinde pazarlanmıştır.

Rekombinant İFN alfa-2b yapıca, İFN alfa-2a'ya benzer, ondan 1 amino asid daha fazla içerir, molekül ağırlığı 19.271 dalton olan bir proteindir. 3, 5, 10, 18, 30 ve 60 MİÜ ilaç içeren injeksiyonluk solüsyonu flakon veya kalem (pen) şeklinde pazarlanmıştır.

IFN alfa-2a'nın ve İFN alfa-2b'nin bir polietilenglikol türü ile konjüge edilmiş şekli olan sırasıyla **peginterferon alfa-2a** (Pegasys) ve **peginterferon alfa-2b**'nin (PEG-Intron) molekül ağırlığı yaklaşık 31.000 daltondur; bunun yaklaşık 12.000 daltonu PEG (polietilen glikol)'a aittir. PEG-interferon alfa'ların farmasötik şekli içindeki ilaç miktarı uluslararası ünite üzerinden değil, µg (mikrogram) ağırlık üzerinden belirtilir.

İnterferon alfa'lar, intravenöz uygulandıklarında dolaşımdan çabuk kaybolurlar. BOS'a geçemezler. Ağızdan etkisizdirler. İnterferon alfa'lar ve pegillenmiş türevleri böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılırlar. Filtrasyona uğrayan moleküller proksimal tübüllerden geri emilir ve bu esnada proteolitik enzimlerle inaktif ürünlere parçalanırlar. Cilt altından veya intramüsküler uygulanan interferon alfa'lar yavaş absorbe edildikleri için vücutta daha uzun süre kalırlar. Cilt altından uygulanan İFN alfa-2a'nın eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 5.1 saattir (aralık 3.7-8.5 saat). İFN alfa-2b'ninki buna çok yakındır. Pegillenmiş interferon alfa'lar böbreklerden çok daha yavaş itrah edilir. PEG-İFN alfa 2a'nın eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 80 saattir (aralık 50-140 saat); PEG-İFN alfa-2b'ninki ise 40 saattir (aralık 22-60 saat).

İFN alfa'lar olasılıkla hücrelerde tutuldukları için etkileri farmakokinetik eliminasyon yarılanma ömürlerinden beklenene göre uzun sürer. Kandaki mononükleer hücreler içindeki viruslar üzerinden izlenen antiviral etkileri bu yollardan verilen tek dozdan sonra yaklaşık 4 gün sürer.

Rekombinant interferon alfa–2a ve –2b preparatları **antiviral ilaç olarak halen kronik hepatit B'ye karşı** kullanılır. Kronik hepatit C'de **peginterferon-alfa,** interferon-alfadan daha etkilidir ve ona tercih edilir.

Kronik hepatit B ve C'de yüksek dozda interferon alfa'ların uzun süreli uygulanması hastalığın viral, immünolojik, biyokimyasal ve histolojik göstergelerinde tedavi süresince ve tedaviyi izleyen birkaç yıl boyunca devam eden düzelme yapar. Tedavide virus yükünün, tedavinin başlangıcındaki düzeyin %1'in altına düşmesi hedeflenir, öngörülen sürede (48 haftaya kadar uzayabilir) bunun gerçekleşmemesi tedavinin başarısız olduğunu ve kesilmesi gerektiğini gösterir.

İFN alfa-2a'nın onaylanmış indikasyonları özgül antiviral etkisi nedeniyle kronik hepatit B ve C'nin tedavisi ve antitümoral etkileri nedeniyle saçaklı (tüylü) hücreli lösemi, AİDS ile ilişkili Kaposi sarkomu ve Ph (Philadelphia kromozomu)-pozitif kronik myeloid lösemidir. İFN-2b'nin onaylanmış indikasyonları kronik hepatit B ve C, tüylü hücreli lösemi, malign melanoma, foliküler lenfoma, kondilomata acuminata (insan papillomavirusuna/HPV'ye bağlı bir tümöral hastalık) ve AİDS ile ilişkili Kaposi sarkomudur. Pegillenmiş İFN alfa-2a tek başına veya ribavirin ile kombine edilerek kompanse karaciğer hastalığı bulunan (siroz belirtileri bulunabilir), daha önce interferon alfa'larla tedavi görmemiş veya onlarla tedaviye yanıt vermiş, fakat nüksetmiş 18 yaş veya üstündeki orta ve ağır şiddetteki hepatit C olgularında kullanılır. Hastalığa karaciğer biyopsisi ile veya biyopsi riskli ise klinik bulgularla tanı konmuş olmalıdır. Tedavinin uygulanmasında hastadaki hepatit C virusunun genotipi (1'den 6'ya kadar numaralanmış genotip vardır) dikkate alınır.

Dekompanse olmuş karaciğer hastalığı gelişmiş olgularda veya immünosüpresif tedavi yapılanlarda ya da kısa bir süre önce yapılmış olanlarda interferon alfa'lar kontrindikedir. Ancak dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hastalarda ufak dozlarda ihtiyatlı bir şekilde denenebilirler.

Kronik hepatit B'nin tedavisinde interferon–alfa'lara yeterli yanıt veren hastaların oranı %50'den azdır ve tedaviyi kesince, bazen de tedavi sırasında nüks oranı yüksektir. Eğer 3–4 aylık bir uygulama ile hastada düzelme olmazsa tedavi kesilir. İmmünosüpresif ilaç almakta olan ya da kısa bir süre önce almış olan hastalarda kontrindikedir.

Kronik hepatit B tedavisinde interferon-alfa'ların alternatifi daha önce başka bir bağlamda değinilen **lamivudin**dir; karaciğer fonksiyonu dekompanse durumdaki hastalarda da kullanılabilir. Lamivudin genellikle interferonla kombine kullanılır; bu kombinasyona daha önce tedavi edilmemiş ya da tek başına interferon tedavisine yanıt verip de sonradan nüks etmiş, 18 yaş üstündeki orta ve ağır olgularda başvurulur. Hafif olgularda interferon tek başına yeterli olabilir.

Kronik hepatit B'de lamivudinin alternatifleri, daha yeni ilaçlar olan adefovir dipivoksil, entekavir, telbivudin ve tenofovir'dir. Lamivudine yanıt vermeyen olgularda etkili olabilirler. **Adefovir dipivoksil** ya virus replikasyonunun sürdüğünü gösteren kanıtlar olan ve biyopside aktif karaciğer iltihabı ve fibrozis saptanan kompanse olgulardaki ya da dekompanse olmuş karaciğer hastalığı gelişmiş olgulardaki kronik hepatit B infeksiyonunun tedavisinde kullanılır. Tedavi, ilacın etkililiğinin devam ettiği sürece, yeterli bir serokonversiyon olana kadar sürdürülür. Yan tesirleri hafiftir; ancak böbrek yetmezliği yapabilir. **Entekavir**, kompanse durumda karaciğer hastalığı, viral replikasyon kanıtı ve histolojik olarak kanıtlanmış aktif karaciğer inflamasyonu veya fibrozisi bulunan kronik hepatit B hastalarında indikedir. **Telbivudin**, çapraz-rezistans olasılığı nedeniyle lamivudine rezistan olmayan kronik hepatit B tedavisinde kullanılır. **Tenofovir**, adefovirden farklı olarak HİV'e karşı etkisizdir. HİV infeksiyonu olan kronik hepatit B'lilerde tek başına değil, emtrisitabin veya lamivudin gibi bir antiretroviral ilaçla kombine kullanılır (BNF56, 2008).

Yukarıda değinilen beş sentetik antiviral ilaçla tedavi, toksisite görülmediği takdirde ilacın etkililiği devam ettiği sürece, yeterli bir serokonversiyon olana kadar sürdürülür. Nefrotoksik ve hepatotoksik etki potansiyelleri vardır. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir.

Kronik hepatit C tedavisinde virusun ilaca yanıtında ve tedavi süresinin belirlenmesinde virusun genotipi rol oynadığı için tedaviye başlamadan önce hastada infeksiyon etkeni olan virusun genotipi saptanmalıdır; ayrıca hastadaki virus yükü ("viral load") ölçülmelidir. Genotip 1 hepatit C virusuna bağlı olgular peginterferon alfa'lara daha düşük bir oranda yanıt verirler. Kronik hepatit C'de tercih edilen interferon çeşidi **peginterferon alfa-2a**'dır.

Ribavirin, kronik hepatit C tedavisinde peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombine şekilde kullanılır. Tek başına interferon tedavisi, ribavirin kontrindike ise veya toleranssızlık varsa düşünülür. Lamivudin'in hepatit B'deki durumunun aksine, ribavirin hepatit C'ye karşı tek başına etkili değildir. İnterferon alfa, kronik hepatit C'ye karşı peginterferon alfa'ya göre daha az etkilidir.

İnterferon alfa-2a ve 2b i.m. veya s.k. haftada 3 kez 3-10 MİU veya hergün 5 MİU dozunda kullanılır. Kronik hepatit C'de peginterferon alfa-2b haftada 0.5-1.5 mg/kg tek başına veya günde ağızdan 800-1200 mg ribavirin ile birlikte kullanılır. Ayrıntılı dozlam için ürün prospektüsüne bakılmalıdır. Kronik hepatit B ve C'nin antiviral ilaçlarla tedavisi bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından yapılmalıdır.

İnterferonların antiviral etki mekanizmaları: İnterferon–alfa molekülleri reseptör–aracılı endositozla hedef hücrelerin içine girdikten sonra genomik etkileriyle çok sayıda **özgül proteinlerin** (belirli protein kinazlar ve 2'–5' – oligoadenilat sentaz gibi) **sentezini indüklerler.** Virusların hücrelerde çoğalmaları için sentezini tetikledikleri **viral RNA'lar** ve onların çeviri ürünleri olan **viral proteinler,** interferonların bu hücrelerde sentezini indükledikleri **hücresel enzimler tarafından yıkılırlar veya inaktive edilirler.** Böylece konak hücreleri içinde virusların yaşam siklusu; viral proteinlerin çevirisi ve virion komponentlerinin montajı basamaklarında kesilir. Sonuçta virusların hücre içinde çoğalmaları engellenir. Bu direkt antiviral etkilerine ek olarak, konağın viral infeksiyona karşı immünolojik reaksiyonunu güçlendirerek **indirekt antiviral etki de** gösterirler. Bu arada virusun yol açtığı immünolojik doku zedelenmesini engellerler; majör histokompatibilite antijenlerinin üretimini indükliyerek onlar aracılığı ile sitotoksik T lenfositlerin sitotoksik etkilerini güçlendirirler.

Yan tesirleri: İnterferon preparatlarının injeksiyonu **grip–benzeri belirtilere** (ateş yükselmesi, bazen 40°C'ye kadar, üşüme ve titreme gibi) **neden** olabilir; ayrıca myalji, başağrısı, bulantı ve kusma ve diyare oluştururlar. Bu belirtiler antipiretik ilaçlarla (asetaminofen gibi) hafifletilebilir. **Kemik iliğini** deprese ederler ve yavaş gelişen nötropeni ve trombositopeni yapabilirler. **Serum transaminazlarının** düzeyini genellikle yükseltirler. Uyuşukluk, konfüzyon, davranışsal değişiklikler, EEG değişiklikleri ve bazen konvülsiyonlar gibi, **nörotoksik etkinliklerine** bağlı yan tesirler yapabilirler. Ayrıca yaşamı tehdit eden veya ölümcül nöropsikiyatrik, otoimmün ve infeksiyöz bozukluklara neden olabilirler ya da böyle bozukluklar varsa onları kötüleştirebilirler. Uzun süre alınmaları kesiklik, iştahsızlık ve kilo kaybına neden olabilir. İntravenöz verilişlerinde hipotansiyon ve lokal uygulandıklarında ağrı ve doku reaksiyonuna neden olabilirler. Nadiren kalp ve böbrek fonksiyonlarını bozarlar.

Karaciğerde P450 sitokrom enzimlerini inhibe ederek birlikte alman bazı ilaçların (teofilin gibi) metabolizmasını yavaşlatırlar.

.İnterferojen ilaçlar: Vücutta interferon alfa, beta ve gama interferonların sentezini indükleyen sentetik veya doğal kaynaklı, bir kısmı çift-iplikli RNA şeklinde ve makromolekül niteliğinde ilaçlar 1980'lerde Rusyada ve Doğu Avrupa ülkelerinde geliştirilmiştir (Larifan, Ridostin ve Amizon vd. gibi). Bu ilaçlar immünomodülatör etkinlik gösterirler. Hücrelerde interferon düzeyini artırdıklarından interferonların kullanıldıkları indikasyonlarda kullanılırlar. Bunlara interferon indükleyici ilaçlar da denilir (Silin ve diğ., 2009). Geliştirildiği ülkelerde yaygın şekilde kullanılmalarına rağmen henüz batı ülkelerine geçmemişlerdir. Klinik etkililikleri interferonlarınki ile klinik denemelerde yeterince karşılaştırılmamıştır. İnterferonlardan farklı olarak etkileri, türe-özgü değildir. Düşük fiyatlı ilaçlardır.

V. İMMÜN FAKTÖRLER (İNSAN İMMÜN GLOBÜLİNİ PREPARATLARI)

1. İnsan normal immün globülini (HNIG, gama globülin): Yaklaşık altmış yıl önce Cohn yöntemine göre, harmanlanmış plazmadan ilaç olarak hazırlanmıştır. 1970'lere kadar kullanılan gama-globülin preparatları sadece intramüsküler olarak kullanılabilmişlerdir (intramüsküler immün globülin G, İMİG). 1970'lerde antikompleman etkinliğini ve agregat oluşumunu ortadan kaldırmaya yönelik ikincil yöntemlerin uygulanması ile **intravenöz** olarak verilebilecek nitelikte, geliştirilmiş immün globülin G preparatları **(İVİG)** yapılmıştır. **İntramüsküler preparatlar,** İVİG'lere göre çok daha ucuzdur, ancak daha az etkilidirler, i.m. uygulamada verilebilecek hacim üzerindeki doğal kısıtlılık nedeniyle bazı klinik durumlarda yeterli dozda verilemezler ve viral hepatit veya AİDS bulaştırma olasılıkları alınan çeşitli önlemlere karşın, vardır. İMİG preparatlarının i.v. verilememelerinin nedeni, yeterli derecede pürifiye ve rafine edilmedikleri için sık olarak anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyon yapmalarıdır; oysaki i.m. uygulandıklarında daha seyrek (olguların yaklaşık % 10'unda) reaksiyon yaparlar.

Normal immün globülin, toplumda halen görece sık hastalık yapan kızamık, su çiçeği, kabakulak, kızamıkçık, hepatit A ve B (son ikisi Türkiye için geçerli) gibi viruslara karşı oluşmuş antikorları içerir ve her bir serinin en az 1000 kan donörünün harmanlanmış kanıyla hazırlanması gerekir.

İMİG preparatları, **İgG bakımından zenginleştirilmiş** (konsantre) **steril immün globülin solüsyonu**dur ve % 90–95 oranında İgG içerir. Türkiye'de Kızılay Kan Bankalarında yapılan İMİG preparatı pazarlanmıştır.

Halen varolan çeşitli intramüsküler ve intravenöz immün globülin müstahzarlarının primer hipogamaglobulinemiler ve idiyopatik trombositopenik purpura gibi nadir görülen hematolojik hastalıklardaki etkililiği bakımından aralarında fark yoktur. Ancak, **viral infeksiyonlara karşı profilaktik etkinlik yönünden** aralarında fark olabilir; çünkü çeşitli immün globülin müstahzarlarının özgül antikor içeriği ve İgG alt-sımfı globülinlerin oranı bakımından aralarında fark bulunabilir. Virus infeksiyonlarına karşı profilaksi sağlama bakımından çeşitli İgG müstahzarlarını değerlendirken başlıca **aşağıdaki noktaların bilinmesi** gerekir: (i) Özgül bir infeksiyona karşı gelişen immünitenin İgG'ye bağımlı olup olmadığı, (ii) Böyle bir infeksiyona karşı gelişen immünite İgG'ye bağımlı ise, belirli İgG alt-sınıflarının veya daha alt türlerinin immüniteden sorumlu olup olmadığı, (iii) Bu İgG alt-sınıflarının veya daha alt türlerinin İgG müstahzarları içinde ne oranda bulunduğu, (iv) Sözkonusu infeksiyona karşı, İgG antikorunun koruyucu düzeyinin belirlenip belirlenmediği, (v) Antikorun in vitro yarılanma ömrünün yeterli derecede uzun olup olmadığı, (vi)Verilen İgG'nin infeksiyon yerine ulaşıp ulaşamadığı ve (vii) İntravenöz İgG tedavisinin maliyetçe etkili olup olmadığı.

İmmün globülinlerin **antiviral profilaksi ve tedavi** için kliniklerde şimdiye kadar **kullanıldığı veya denendiği durumlar** aşağıda özetlenmiştir. **(i) Hepatit A,** B ve C virusu infeksiyonuna karşı profilaksi sağlayabilir; hastalananlara tedavi amacıyla verildiğinde hastalık belirtilerini hafifletebilir. Gama-globülin, uygulandığı kimselerin hepsinde değil, fakat büyük bir kısmında koruma sağlar. **(ii) Kızamıkçık ve su çiçeğ**ine karşı profilaksi sağlar. **(iii)** Son zamanlarda yenidoğan bebeklerde ağızdan verilen gama-globülin'in, yenidoğanların **rotavirusa** bağlı diyaresine karşı profilaksi sağladığı bulunmuştur. **(iv) Kronik lenfositik lösemili** hastalarda düzenli olarak verilmesi, bakteriyel infeksiyonlara karşı koruma sağlar; viral ve fungal infeksiyonlara karşı koruyucu etkinliği daha düşük bulunmuştur. **(v)** Patojenik otoantikorlar veya immün kompleksler aracılığı ile oluşan **otoimmün hastalıkların** (Guillain-Barré sendromu, kronik inflamatuvar myelinsizleyici polinöropatiler, idiyopatik trombositopenik purpura ve myastenia gravis gibi) tedavisinde İVİG, **plazmaferezin** alternatifidir.

İmmün globülinin otoimmün hastalıklardaki terapötik etkisi kısmen, **fagositler** ve antikora-bağımlı sitotoksisitenin **hücresel efektörleri** üzerindeki Fc reseptörleri (Y şeklindeki İgG molekülünün normalde sapında Fc bölgesine bağlanan reseptörleri) bloke etmesine bağlıdır. Diğer bir etki mekanizması **endojen patojenik İgG'**lerin yıkımının hızlandırılmasıdır. Şöyle ki IgG molekülleri damar endoteli ve diğer hücrelerin içine endositoz olayıyla girerler. Bu sırada endositotik vezikül içindeki FcRn adı verilen **koruyucu reseptör**lere bağlanmaları hücre içinde yıkılmalarını önler. Dışardan fazla miktarda eksojen İgG verilmesi, bu reseptörleri doyurarak endojen patojenik İgG'nin yıkılmasını hızlandırır ve düzeyini düşürür.

İMİG müstahzarları, esas olarak **kızamık, kızamıkçık** ve **hepatit A**'ya karşı, bu infeksiyonların tehdidi altında bulunan kişilerde profilaksi için kullanılır ve 0.02 ml/kg dozunda i.m. injeksiyonla uygulanır. Pahalı olan İVİG müstahzarları 1–3 ml/kg dozunda i.v. uygulanır.

Asid pH'de pepsinle işlenerek i.v. kullanılış için hazırlanmış **insan normal immün globülini (İVİG)** (Sandoglobulin ve benzeri), primer (konjenital) agamaglobülinemi ve hipogamaglobülinemi'de **replasman tedavisi** için veya **idiyopatik trombositopenik purpura** tedavisi için i.v infüzyonla 0.1–0.4 mg/kg dozunda kullanılır. Son indikasyonda İgG, trombositlerin, en önemli yıkım organı olan dalakta, retiküloendotelyal hücrelerce tutulmasını ve onların içine girmesini engelleyerek terapötik etkinlik gösterir. Bu indikasyonlarda yüksek doz glukokortikoid ile daha az pahalı tedavi yapılabilir. İmmünoglobülinlerin, **immünomodülatör** olarak kullanılmasına 37. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

2. Özgül antiviral immün globülinler: Bunlar, gereksinilen özgül bir antikoru yüksek titrede taşıyan seçilmiş donörlerin plazmalarını harmanlayarak hazırlanırlar.

Yüksek titreli (özgül) hepatit B immün globülini (HBİG), hepatit B yüzey antijeni antikoru titresi yüksek donörlerin harmanlanmış plazmasından elde edilen özgül bir preparattır. Hepatit B infeksiyonlarına karşı, **maruz kalma-sonrası profilaksi** için hepatit B aşısı ile birlikte kullanılır. Uygulandığı kimselerin büyük bir kısmında koruma sağlayabilir. Klinik kullanımına Kitabın 8. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 362).

Diğer antiviral özgül immün globülinler: Bunların **başlıcaları şunlardır: (i) Varisella- zoster immün globülini. (ii) Vaksinia (çiçek aşısı virüsu) immün globülini. (iii) İnsan kuduz immün globülini. (iv) At kaynaklı anti-kuduz serumu. (v) Sitomegalovirus (SMV) immün globülini. (vi) Anti-rubella (kızamıkçık) immün globülini. (vii) Anti-rubeola (kızamık) immün globülini. (viii) Anti-parotitis (kabakulak) immün globülini.** Anti-kuduz serum dışında hepsi de **hiperimmün globülin**dir. Hepsi Türkiyeye ithal edilmektedirler. İlk beşine Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde kısaca değinilmiştir (bkz. s. 982).

Yukarıda açıklanan her iki globülin grubundaki üyelerin başlıca **ortak yan tesirleri** injeksiyon yerinde ağrı ve nadiren oluşan uygunsuz immün reaksiyonlardır (bkz. 37. Konu). Gama–globülin injeksiyonu, hepatit B infeksiyonuna nadir de olsa neden olabilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. HERPESVİRUSLARA ETKİLİ İLAÇLAR:

a) Asiklovir müstahzarları:
- Zovirax Forte Süspansiyon (GlaxoSmithKline): 400 mg asiklovir/5 ml, 100 ml şişe/kutu.
- Zovirax Flakon İ.V. İnfüzyon (GlaxoSmithKline): 250 mg asiklovir, 5 flakon/kutu.
- Zovirax Steril Göz Merhemi (GlaxoSmithKline): % 3 asiklovir, 4.5 g tüp/kutu.
- Zovirax Krem (GlaxoSmithKline): % 5 asiklovir, 2g tüp/kutu.
- Aklovir Tablet (Sandoz): 200 mg asiklovir, 25 Tablet/kutu; 800 mg asiklovir, 20 tablet/kutu
- Aklovir Süspansiyon (Sandoz): 200 mg asiklovir /5 ml, 100 ml şişe/kutu.
- Aklovir Krem (Sandoz): % 5 asiklovir, 10g tüp/kutu.
- Klovireks-L Liyofilize Enjektabl (Mustafa Nevzat): 250 mg asiklovir, 1 flakon/kutu.

b) Valasiklovir müstahzarları:
- Valtrex Film Tablet (GlaxoSmithKline): 500 mg valasiklovir, 10 ve 42 tablet/kutu; 1000 mg valasiklovir, 21 tablet/kutu

e) Gansiklovir müstahzarları:
- Cymevene I.V. Enfüzyon İçin Liyofilize Toz (Roche): 500 mg gansiklovir sodyum, 1 flakon/kutu.

d) Famsiklovir müstahzarları:
- Famvir Film Kaplı Tablet (Novartis): 250 mg famsiklovir, 21 tablet/kutu.

e) Pensiklovir müstahzarları:
- Vectavir Krem (Novartis): %1 pensiklovir, 2 g tüp/kutu.

f) İdoksuridin müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

2. ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR:

A. Ters transkriptaz inhibitörleri:

i) Nukleozid olanlar:

a) Abakavir müstahzarları:
- Ziagen Film Tablet (GlaxoSmithKlein): 300 mg abakavir, 60 tablet/kutu.

b) Didanozin müstahzarları:
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

c) Lamivudin müstahzarları:
- Epivir Film Tablet (GlaxoSmithKline): 150 mg lamivudin, 60 tablet/kutu.
- Epivir Oral Solüsyon (GlaxoSmithKline): 10 mg lamivudin /1 ml, 240 ml şişe/kutu.
- Zeffix Film Tablet (GlaxoSmithKline): 100 mg lamivudin, 28 tablet/kutu.
- Mivux Film Tablet (Nobel): 150 mg lamivudin, 30 ve 60 tablet/kutu.

d) Stavudin müstahzarları:
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

e) Zalsitabin müstahzarları:
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

f) Zidovudin müstahzarları:
- Retrovir Film Tablet (GlaxoSmithKline): 300 mg zidovudin, 60 tablet/kutu.
- Retrovir Kapsül (GlaxoSmithKline): 250 mg zidovudin, 40 kapsül/kutu.
- Retrovir Şurup (GlaxoSmithKline): 50 mg zidovudin /5 ml, 200 ml şişe/kutu.
- Retrovir İ.V.İnfüzyon (GlaxoSmithKline): 200 mg zidovudin /20 ml, 5x20 ml Flakon /kutu.

ii) Nukleozid-olmayanlar:

a) Nevirapin müstahzarları:
- Viramune Tablet (Boehringer Ingelheim): 200 mg nevirapin, 60 tablet/kutu.

B. Proteaz inhibitörleri:

a) Amprenavir müstahzarları:
Şu anda Türkiye'de müstahzarı bulunmamaktadır.

b) İndinavir müstahzarları:
- Crixivan Kapsül (Merck Sharp & Dohme): 400 mg indinavir sülfat, 180 kapsül/kutu.

c) Ritonavir müstahzarları:
- Norvir Kapsül (Abbott): 100 mg ritonavir, 336 kapsül/kutu.

d) Ritonavirle kombine lopinavir müstahzarları:
- Kaletra Film Tablet (Abbott): 50 mg ritonavir ve 200 mg lopinavir, 120 tablet/kutu.
- Kaletra Yumuşak Kapsül (Abbott): 33,3 mg ritonavir ve 13,3 mg lopinavir, 180 kapsül/kutu.

3. İNFLUENZA VİRUSUNA ETKİLİ İLAÇLAR:

a) Amantadin müstahzarları:
- PK-Merz Tablet (Assos): 100 mg amantadin sülfat, 30 tablet/kutu.
- PK-Merz i.v. İnfüzyon Çözeltisi (Assos): 200 mg amantadin sülfat/500 ml, 500 ml x2 kutu.

b) Zanamivir müstahzarları:
- Relenza Rotadisk (GlaxoSmithKline): 5 mg zanamivir (inhalasyon için), 5 disk + diskhaler/kutu.

4. REKOMBİNANT İNSAN İNTEFERONU MÜSTAHZARLARI1:

a) İnterferon alfa-2a müstahzarları:
- Referon-A Enjeksiyona Hazır Steril Şırınga (Roche): 3.000.000 İ.Ü, 4,5.000.000 İ.Ü, 6.000.000 İ.Ü ve 9.000.000 İ.Ü İFN-alfa2a, 1x 0,5 ml enjektör/kutu.

b) İnterferon alfa-2b müstahzarları:
- Intron A Pen Enjektabl Çözelti İçeren Çok Dozlu Enjeksiyon Kalemi (Schering Plough): 18.000.000 İ.Ü, 30.000.000 İ.Ü ve 60.000.000 İ.Ü İFN-alfa 2b, 1 kalem enjektör/kutu.

5. PEGİLLENMİŞ İNSAN İNTERFERON ALFA MÜSTAHZARLARI

a) Peginterferon alfa-2a müstahzarları:
- Pegasys Subkutan Kullanıma Hazır Şırınga (Roche): 0,5 ml 'sinde135 mcg peginterferon alfa-2a/0.5 ml ve 180 mcg PFN-alfa 2a/0.5 ml, 1x 0,5 ml enjektör/kutu.

b) Peginterferon alfa-2b müstahzarları:
- Pegintron Enjeksiyonluk Çözelti Tozu ve Çözücüsü (Merck Sharp&Dohme): 50 mcg, 80 mcg, 100 mcg, 120 mcg ve 150 mcg PFN-alfa 2b, 4 flakon/kutu.
- Pegintron-Pen Enj. Toz ve Çöz İçeren Kullanıma Hazır Kalem (Merck Sharp&Dohme): 50 mcg, 80 mcg, 100 mcg, 120 mcg ve 150 mcg PFN-alfa 2b, 1 Kalem/kutu.

6. RİBAVİRİN MÜSTAHZARLARI:
- Copegus Film Kaplı Tablet (Roche): 200 mg ribavirin, 42 ve 168 tablet/kutu.
- Rebetol Kapsül (Schering Plough): 200 mg ribavirin, 70 ve 84 kapsül/kutu.
- Rebetol Oral Çözelti (Schering Plough): 40 mg ribavirin/1 ml, 100 ml şişe/kutu.
- Ribasphere Kapsül (Biomeks): 200 mg ribavirin, 70 ve 84 kapsül/kutu.
- Viron Kapsül (Sanovel): 200 mg ribavirin, 70, 84, 140 ve 168 Kapsül/kutu.

7. İNSAN İMMÜN SERUM GLOBÜLİNLERİ:

a) Gama-globülin (İnsan normal immün globülini, HNİG) müstahzarları:
- Kiovig İ.V. İnfüzyon İçin Çözelti İçeren Flakon (Eczacıbaşı-Baxter): 100 mg Gama-globülin/ ml 1x (25 ml, 50 ml ve 100 ml) flakon/kutu.

b) Yüksek titreli hepatit B ve diğer yüksek titreli özgül immün globülin müstahzarları: Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde gösterilmiştir (bak. s.361).

35. Konu
ANTİSEPTİKLER VE DEZENFEKTANLAR

Giriş • Jermisid etkinliğin değerlendirilmesi 1. Halojenler • İyod • İyodoforlar • Klor ve Hipoklorik Asid • Kloroforlar • 2. Alkoller • 3. Aldehidler • 4. Fenolik Bileşikler • 5. Oksidleyici Maddeler • 6. Katyonik Deterjanlar • Benzalkonyum klorür • Klorheksidin • Aleksidin • 7. Metal Bileşikleri • Cıva Bileşikleri • Gümüş Bileşikleri • Çinko Tuzları • 8. Diğer Antiseptikler • Müstahzar Örnekleri •

Özel kullanılış yerlerine sahip ve selektiflikleri genellikle en düşük olan antimikrobik ilaçlardır. Çoğu bakterisid etki gösterir; bazılarının etkisi ise bakteriyostatik tiptedir (katyonik deterjanlar, cıva bileşikleri ve asidler gibi). Bir kısmı, bakteriler yanında, funguslar ve protozoonlar üzerinde de etkilidirler. Bazıları virusları da öldürebilirler. Genel kural olarak antimikrobik spektrumları geniştir; dar spektrumlu olanlar (heksaklorofen, katyonik deterjanlar ve kloraminler gibi) istisna oluştururlar. Spektrumlarının bu genel özelliği, selektifliklerinin düşük oluşunun bir sonucudur. Bu nedenle konakçı hücresi ve dokusu üzerindeki toksisiteleri oldukça fazladır. Bu bölümde sunulan ilaçların pek çoğu toksisitelerinin fazlalığı nedeniyle sistemik olarak uygulanamazlar. Kaza sonucu ya da intihar için ağız yolundan alınırlarsa ciddi akut intoksikasyonlara neden olurlar. Bazıları uygulandıkları cilt ve mukozal membranlardan absorbe edilerek akut zehirlenmelere ve uzun süre sık olarak uygulandıklarında kronik zehirlenmelere neden olabilirler. Bir kısım bakteri ve fungusların oluşturdukları sporlara karşı etkinlikleri, bunların vejetatif şekillerine karşı olduğundan daha düşüktür. Çoğunda sporisid ve virusid etki bulunmadığı için ve diğer bazı nedenlerle, uygulandıkları yerde **tam bir sterilizasyon genellikle yapmazlar.** Virusid etkileri, virusun türüne göre değişebilir; örneğin birçok antiseptik, HİV'i (AİDS virusunu) öldürebildiği halde, hepatit B virusuna dokunmaz. Etkiledikleri mikroorganizma türleri Tablo 35.1'de gösterilmiştir.

Antiseptikler ve dezenfektanlar arasındaki ana fark, uygulanma yerleridir. **Antiseptikler** canlılar üzerine (cilde ve dışarı açılan boşlukların mukozasına) dıştan uygulanmak suretiyle kullanılan antimikrobik ilaçlardır. **Dezenfektanlar** ise cansız cisimler (cerrahi malzeme, hastanın çevresi ve kullandığı eşyalar gibi) veya vücuttan atılan boşaltılar ve salgılar (feçes, idrar, balgam ve akıntılar gibi) üzerine uygulanmak suretiyle kullanılan antimikrobik ilaçlardır. Bu iki ilaç türüne, bakterisid olsun veya olmasın, tek sözcükle **jermisid** adı da verilir. Jerm, hastalık etkeni mikroorganizma demektir. Antiseptik ve dezenfektanların uygulanmasından amaç, uygulandıkları yerdeki jermlerin yok edilmesi veya sayılarının ileri derecede azaltılmasıdır. Dezenfektanlardan bir kısmı antiseptik olarak da kullanılır, geri kalanları ise canlı doku üzerine uygulanamıyacak kadar fazla toksik ve kostik (yakıcı) etki gösterirler. Bu sonuncular sadece dezenfektan olarak kullanılırlar.

TABLO 35.1

Antiseptik ve dezenfektanların çeşitli mikroorganizma türleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

İlaçlar	Bakteriler	Sporlar	Funguslar	Viruslar	Aside-dayanıklı bakteriler
İyod	+	+	+	+	±
Klor	+	+	±	+	±
Aldehidler	+	+	+	+	—
Alkoller	+	—	+	±	—
Heksaklorofen	±	—	±	—	—
Oksidleyici maddeler	+	—	±	±	—
Katyonik deterjanlar	±	—	±	—	—
Cıva bileşikleri	±	—	+	—	+

+: etkili; —: etkisiz; ±: bazı suşlara etkisiz.

Antiseptik ilaçların başlıca **kullanılış yerleri** şunlardır: (i) Cilt infeksiyonlarının tedavisi, (ii) Yara, kesik ve sıyrıklarda infeksiyonun önlenmesi, ve bu lezyonlarda infeksiyon gelişmişse bunun tedavisi, (iii) Cerrahi girişim yapılan alanda cildin mikroplardan temizlenmesi, ("cleansing"), (iv) Vücut dışına açılan mukozalı boşluklarda (ağız ve burun boşlukları, vajina ve konjonktiva kesesi gibi) ve dış kulak yolunda gelişen infeksiyonların profilaksi ve tedavisi ve (v) cerrahi girişimden önce cerrahın ve yardımcılarının ellerinin temizlenmesi ("scrub").

Yara ve benzeri cilt lezyonlarında antiseptik ilaçların profilaktik olarak kullanılmasının, bu lezyonların diğer yöntemlerle tıbbi bakımının yapılması üzerine ilave bir katkıda bulunmadığı saptanmıştır. Cilt ve yara infeksiyonlarında sistemik antimikrobik ilaç tedavisi, lokal olarak antiseptik ilaç uygulanmasına göre genellikle daha etkin bir yaklaşımdır. Aşağıda sayılan ilaçlardan başka, diğer bölümlerde sözü edilen **antibiyotik ve diğer kemoterapötiklerden bazıları** da antiseptik olarak kullanılırlar; bu sonuncu tür ilaçları antiseptik olarak kullanılırken, onları, sistemik kullanılışa elverişli olmayanlar arasından seçmek, bakterilerde rezistans gelişmesini önlemek bakımından gereklidir. Nitekim antiseptik olarak neomisin, basitrasin ve polimiksin B gibi antibiyotiklerin tercihan kullanılması bu nedene dayanır. Günümüzde antiseptik deyimi genişletilmiş anlamı ile kullanılır; böylece mide–barsak kanalının mikrobik yüzeyel iltihaplı durumlarında ağızdan kullanılan kemoterapötiklere barsak antiseptiği ve idrar yolu infeksiyonlarında kullanılan antimikrobik ilaçlara idrar yolu antiseptiği adı da verilir.

Antiseptik ve dezenfektanların, infeksiyon tedavisinde sistemik olarak kullanılan kemoterapötik ilaçlardan önemli bir farkı, selektifliklerinin düşüklüğü yanında antimikrobik etkilerinin çok daha çabuk oluşmasıdır. Çoğunun etki mekanizması, mikroorganizmaların proteinlerinin tersiyer yapısının kalıcı bir biçimde bozulması yani proteinlerin denatüre edilmesi ve/ veya DNA bazlarının bozulması esasına dayanır. Fenoller, iyod, alkoller, alhehidler ve metal bileşikleri gibi sık kullanılan ilaçlar bu sayede antiseptik etki yaparlar. Bir kısmı (katyonik deterjanlar gibi), sitoplazma membranının permeabilitesini bozarak sitoplazma içindeki enzim, koenzim, iyonlar ve ara metabolitlerin hücre dışına kaçmasına neden olurlar. Bazıları jerm hücresi içindeki yapısal veya fonksiyonel molekülleri oksidleyerek

onların kimyasal yapısını bozarlar (oksidleyici maddeler). Bu üç etki mekanizması hem etkinin selektif olmayışından ve hem de çabuk gelişmesinden sorumludur. Bazı antiseptiklerin etki mekanizmaları kesinlikle aydınlatılmış değildir.

İdeal bir jermisidin ve dezenfektan maddenin ana özelliklerine Kitabın 5. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 955)

Jermisid etkinliğin değerlendirilmesi: Bu yüzyılın başlarında jermisid ilaçların antimikrobik etkinliklerinin bir göstergesi olarak **fenol katsayısı** kavramı ortaya atılmıştır. Bu katsayıyı hesaplamak için, sıvı ortamda belirli bir bakteri populasyonunu (Salmonella typhi'yi), belirli bir konsantrasyonda ilave edilen fenolün öldürmesi veya % 99 oranında azaltması için geçen süre saptanır. Bundan sonra fenol katsayısı hesaplanacak ilacın, aynı koşullar altında ve aynı sürede o bakteriyi öldüren veya sayılarını % 99 oranında azaltan konsantrasyonu saptanır. Fenol konsantrasyonunun ilaç konsantrasyonuna oranı o ilacın fenol katsayısını verir. Bu yöntemle bulunan katsayı ne kadar yüksekse ilacın antiseptik etkinliği o kadar fazladır. Ancak bu varsayım, deneyin tek bir bakteri türü ile yapılması ve diğer bazı nedenlerden dolayı tutarlı değildir. Katsayı hesaplanmasının sadece S. typhi ile değil, fakat ayrıca bir gram–pozitif pyojen kokus (stafiloklar), bir gram–negatif basil (E. coli), bir sporlu bakteri (B. subtilis), bir anaerob bakteri ve bir mikobakteri (M. tuberculosis) olmak üzere en az 5 bakteri türü daha kullanılarak yapılması, antiseptiklerin etkinliklerinin kıyaslanmasında daha tutarlı sonuçlara götürür.

Jermisidler kimyasal yapılarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar.

1. HALOJENLER

İyod

Bu grupta en etkili ve en sık kullanılan antiseptik ilaçtır. Viruslar dahil bütün mikroorganizma türlerini ve sporları, tıpta kullanılan preparatlarındaki konsantrasyonunun çok altında kalan konsantrasyonlarda bile öldürür. İyod ve diğer serbest halojenler, proteinlerin ve bu arada enzimlerin –SH gruplarını oksidleyip disülfür (–S–S–) şekline sokarak bu maddelerin yapılarını ve fonksiyonlarını bozarlar. Antimikrobik etki için gerekenden çok daha yüksek konsantrasyonda kullanıldığı için etkinlikleri, ortamda organik materyel bulunması veya fazla miktarda mikroorganizma bulunması sonucu azaltılmaz. İyodun etkisi çok çabuk gelişir. İn vitro deneyler 1: 20.000'lik solüsyonunun, bakterileri 1 dakika ve sporları 15 dakika içinde öldürdüğünü göstermiştir. Cilt üzerine uygulanan % 7'lik solüsyonu oradaki bakterilerin, % 90'ını yaklaşık 15 saniyede, % 1 'lik solüsyonu ise 90 saniyede öldürür.

İyod, antiseptik olarak eskidenberi **iyod tentürü (tentürdiyod, teinture d'iode)** şeklinde kullanılır. Türk Farmakopesi 1974'te yazılı tentürdiyodun bileşimi aşağıdaki gibidir: İyod 2 gr, sodyum iyodür 2.5 g ve etanol (% 50'lik) 100 ml'ye tamamlayacak kadar. Bu formüle sodyum iyodür, iyodun su–alkol karışımında çözünürlüğünü artırmak ve böylece çökmesini önlemek için katılmıştır, kendi başına antimikrobik etki göstermez. Tentürdiyod solüsyonu bir litreye 3–4 damla damlatılmak suretiyle, gerektiğinde su dezenfeksiyonu için de kullanılabilir. İyod antiseptik olarak, sulu bir çözelti olan **Lugol solüsyonu** şeklinde (% 5 iyod ve % 10 potasyum iyodür içerir) kullanılabilirse de bu uygulama ülkemizde olağan değildir. Cerrahi kliniklerinde tentürdiyodun yerini, giderek, iyodoforlar (povidon–iyod gibi) almıştır.

Yüzde 5'i aşmayan konsantrasyonlarda cilt üzerine uygulandığında önemli bir toksik etki yapmaz. Tentürdiyod gibi alkollü iyod solüsyonları, cildin üzerinde sıyrık veya yara varsa şiddetli yanma yaparlar. Tentürdiyodun mukozalara temasından kaçınılmalıdır, oralarda kostik etki yapabilir. Aynı cilt bölgesine kısa aralarla alkollü iyod solüsyonu uygulanması eksfoliyasyon (kavlama) yapar; yüzeyel mantar lezyonlarında, iyodun alkoldeki % 1'lik solüsyonu tedavide bu amaçla kullanılabilir. Böylece cildin mantar içeren yüzeyel kısımları dökülerek uzaklaştırılmış olur. Duyarlı kimselerde cilde iyod uygulanması dermatite neden olabilir. Cilt üzerindeki zararlı etkisi, uygulanmasından kısa bir süre sonra orayı alkollü pamukla silmek suretiyle önlenebillir. Sürüldüğü yeri ve temas ettiği çamaşır veya sargıları kahverengiye boyar.

Tentürdiyod intihar amacıyla içildiğinde akut zehirlenmeye neden olur. Bu zehirlenmenin belirtileri esas itibariyle iyodun sindirim kanalı ve glottise yaptığı kostik etkiye bağlıdır. Aspirasyon pnömonisi de oluşabilir. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare şiddetli derecededir. Kusma ve diyare nedeniyle dehidratasyon ve şok oluşur. Glottis ödemi boğulmaya yol açabilir. Ölüm genelllikle dolaşım kollapsma bağlıdır. Tentürdiyodun 30 ml veya daha yukarı miktarlarda alınması ölüme götürebilir. Bu durumda antidot olarak nişastanın sudaki karışımı ve 10–20 g sodyum tiyosülfatın bir bardak sudaki solüsyonu hastaya içirilir. Nişasta iyodu bağlayarak ve sodyum tiyosülfat iyodu iyodüre indirgeyerek onu inaktive eder.

Antiseptik olarak kullanılan konsantrasyonlarda cilt dokusu üzerindeki toksik etkisi (yukarıda belirtilen özel durumlar hariç) önemsizdir. Bu şekilde kullanılışında absorpsiyona bağlı kronik iyod ve iyodür zehirlenmesi olasılığı düşüktür. Cilde tentürdiyod ve diğer iyodlu ilaçların uygulanması tiroid fonksiyon testlerini bozar.

İyodoforlar: İyodun suda çözünen büyük moleküllü maddeler veya katyonik deterjanlara reversibl olarak bağlanması suretiyle oluşturulan ve cilt üzerine uygulandıklarında iyod salıvermeleri sonucu antiseptik etki yapan bileşiklerdir. En sık kullanılan, iyodun polivinilpirolidon ile yaptığı kompleks olan **povidon–iyod**'dur. İyodoforların jermisid etkinliği, iyodun alkoldeki veya sudaki solüsyonlarınınkinden ve bu arada tentürdiyodunkinden daha zayıftır. Ancak, yaraya uygulandıklarında daha az tahriş ve yanma yaparlar; cildi daha hafif boyarlar. Povidon–iyodun % 10'luk solüsyonu, % 1'lik serbest iyod solüsyonuna eşit etkinlik gösterir. **% 10'luk solüsyon halinde** ameliyattan önce el temizliği (scrub), cilt antiseptiği, küçük yara ve sıyrıkların tedavisi, yanık tedavisi (merhem şeklinde) için ve üriner kateterlerin ve periton diyalizi araçlarının dezenfeksiyonu için kullanılır. Povidon–iyodun % 10'luk jeli ve % 10'luk vajinal lavaj solüsyonu vajinitlerin tedavisinde kullanılır. Gece yatarken jel özel aplikatörle yerleştirilir. Ertesi sabah vajinal solüsyon ile yıkanır. Uygulamanın kesintisiz en az 10–15 gün (bazen 1–2 ay) yapılması gerekir. Diş çekilmeden önce gingiva oluğuna (sulkusa) sürülmesi bakteremiyi, kuvaterner amonyum türevleri ile yapılana göre daha etkin bir biçimde önler.

Diğer iyodoforlar bir katyonik deterjanın iyodlu türevi olan **undekoyliyum klorür–iyod** ve taşıyıcısı bir polimer olan **poloksamer–iyod**dur. Bu iki bileşik, povidon–iyod

kadar sık kullanılmaz. Eskiden beri kullanılan **iyodoform** ($CH.I_3$) adlı ilaç da, cilt ve mukozalar üzerinde jermisid etki yapar; iyodofor özelliği gösterir.

Klor ve Hipoklorik Asid

Elementel klor ve aşağıda yazılı klor bileşikleri, birçok mikroorganizma türü (bakteriler, sporlar, viruslar ve protozoonlar) üzerinde güçlü öldürücü etki yaparlar. Fakat tüberküloz mikobakterisi ve mantarlar üzerinde daha zayıf etkinlik gösterirler. Aktif klor duyarlı mikrop türlerini 0.5–1 ppm (milyonda o kadar kısım)* konsantrasyonda öldürür; 5 ppm'lik konsantrasyonda sporisid etki yapar. Klorun gaz halinde olmasının yarattığı pratik sakınca nedeniyle antiseptik olarak doğrudan doğruya kullanılması olağan değildir. Klor gazı içme ve kullanma sularının geniş ölçüde dezenfeksiyonu için kullanılır.

Klor gazı sudan geçirildiğinde onunla reaksiyona girerek kısmen hipoklorik aside (HOCl) dönüşür:

$$Cl_2 + H_2O \rightarrow HOCl + H^+ + Cl^-$$

Klorun jermisid etkisi, kısmen kendisine ve kısmen de sulu ortamda oluşturduğu **hipoklorik asid**e bağlıdır. Hipoklorik asid güçlü bir **oksidan**dır. Serbest klorun hipoklorik aside dönüşmesi, onun jermisid etki gücünü biraz azaltır. Ancak, bu asidin iyonize olmamış şekli yeterli derecede güçlü jermisid etkinliği gösterir; iyonize şekli daha az güçlüdür. Klor doğrudan doğruya ve hipoklorik asid hücrede aktif klor atomu oluşturduktan sonra, jerm hücrelerindeki protein ve enzimleri klorlayarak ve oksidleyerek onları inaktif duruma getirir. Şöyle ki aktif klor, proteinlerin amino grubunu kloramino grubuna dönüştürür. Hipoklorik asid, yavaş olarak atomik oksijen ve perklorik asid ($HClO_4$) oluşturur; bunun jermisid etkiye olan katkısı önemsizdir. Suyun kaleviliği artarsa (pH'si yükselirse) klorun hipoklorik aside dönüşümü artar ve jermisid etkinliği azalır; ayrıca hipoklorik asidin kalevi ortamda iyonize olması nedeniyle de antimikrobik etkinlik azalır. **Asid ve nötr ortamda** klorun ve hipoklorik asidin etkinliği artar. Ps. aeruginosa gibi patojen bakterilerle yapılan incelemeler, bakterisid etkinliğin serbest klor konsantrasyonu 0.5 mg/litre'nin altına düştüğü zaman veya pH 7.8'in üstüne çıktığı zaman ortadan kalktığını ve bakterilerin üremeye başladığım göstermiştir.

Hipoklorik asidin stabilitesi çok düşük olduğu için tıpta sodyum tuzu (**sodyum hipoklorit,** NaClO) şeklinde kullanılır. Molekül ağırlığının yarısına eşdeğer klor içerir. Gerçekte bu bileşik de fazla stabil değildir, solüsyonu taze olarak hazırlanmalıdır. Nekrotik dokuyu ve kan pıhtısını eritir. Pıhtıyı eritmesi kanamanın durmasını geciktirir. Cilt üzerinde irritan etkisi vardır, alerjik reaksiyonlara da neden olabilir. **Çamaşır sular**ında az miktarda sodyum hidroksid katılmak suretiyle pH 10'un üzerine çıkarılmış ve hidroksid stabilitesi artırılmıştır; bunların içinde serbest klor bulunmaz ve asid ile temas hali dışında serbest klor salıvermezler. Çamaşır sularında hipoklorit dezenfektan olmaktan ziyade, beyazlatıcı ("bleaching") olarak kullanılır. Tıbbi amaçla dezenfektan olarak kullanılmak üzere sodyum hipoklorit, çeşitli konsantrasyonlarda sudaki solüsyonu şeklinde hazırlanır. Bunların adları ve yüzde olarak yaklaşık klor eşdeğerleri aşağıdaki gibidir: **Javel suyu** (% 12), **Labbaraque solüsyonu** (% 2), **Dakin solüsyonu** (% 1.5) ve **modifiye Dakin solüsyonu** (% 0.5). Bütün bu solüsyonlar binde 1.5–2 oranında klor içerecek şekilde dilüe edilerek yara bakımından kullanılabilirler.

Klor ve hipoklorit solüsyonlarının antimikrobik etkisi, klorun proteinlerle kolay reaksiyona girmesi nedeniyle, ortamda cerahat, kan ve diğer organik materyelin bulunması halinde ileri derecede azalır. Ayni şekilde ortamdaki bakteri sayısının fazlalığı bu ilaçların etkinliğinde azalma yapar. Amonyak ve türevleri de azalma yaparlar. Suya klorlu bileşikler ilave edildiğinde oradaki organik materyele bağlanmak suretiyle kaybolan klor miktarına o suyun **klor çekimi** denilir. Klor çekimi şeklinde kaybolan kısım hariç, suda milyonda bir ile iki milyonda bir arasında değişen konsantrasyonda klor bulunması dezenfeksiyon için genellikle yeterlidir.

Klorlanmış kireç, ("chlorinated lime") % 30'dan az olmayan oranda (h/h) aktif klor içerecek şekilde standardize edilmiş sönmüş kireç (kireç kaymağı)'dır. İçerdiği kalsiyum hipokloritten dolayı atıkların ve hastanedeki eşyaların dezenfeksiyonu için ve deodorant olarak kullanılır ve ucuz bir ilaçtır.

Kloroforlar: Klorlanmış organik maddelerdir. Suda çözündüklerinde elementel klor salıvererek antimikrobik etki yaparlar. Jermisid etkinlikleri yukarıda yazılan inorganik klor bileşiklerine göre düşüktür.

Kloroforlar arasında **kloraminler** (kloramin T gibi) ve **halazon** ile **oksiklorozen** bulunur. Bunlar, su dezenfeksiyonu için kullanılırlar. **Halazon**'un 1–2 tableti (4–8 mg) 1 litre suya katıldığında, onu 1/2–1 saatte sterilize edebilir. Suyun içinde kalan klorun fazlası suya litre başına 5.5 mg'lık sodyum tiyosülfat tableti atılarak nötralize edilebilir. **Oksiklorozen,** genel dezenfeksiyon amacı ile kullanıldığı gibi sodyum tuzunun % 0.4'lük solüsyonu şeklinde yara bakımında antiseptik olarak da kullanılır; bu madde kimyaca, alifatik hidrokarbonların fenilsülfonlu türevlerinin hipoklorik asid ile yaptığı kompleksten ibarettir.

Yukarıda sayılan klorlu ilaçlar besin endüstrisinde şişelerin ve diğer kapların temizlenmesi ve dezenfeksiyonu için de kullanılırlar.

2. ALKOLLER

Alifatik alkoller, proteinleri denatüre etmeleri ve bakteri sitoplazma membranının permeabilitesini bozmaları nedeniyle jermisid etki gösterirler. Etkinlikleri zincir uzunluğu ve dolayısıyla liposolübilitelerinin artması oranında çoğalır. Ancak zincir uzaması suda çözünürlüğü azaltığından, belirtilen yapı–etki ilişkisinin pratik önemi yoktur. Jermisid olarak **etil alkol ve izopropil alkol** kullanılır. Etkileri çok çabuk başlar, cilt üzerine uygulandığında etil alkol solüsyonu yaklaşık iki dakika içinde bakteri sayısını % 90'a yakın bir oranda azaltır. Orta derecede bakterisid etki gösterirler. Gerçekte bu alkollerin antibakteriyel etkileri oldukça güçlüdür; fakat cilt üzerine sürüldüklerinde buharlaşma sonucu çabuk kayboldukları için etkileri tam olarak gelişemez. İzopropil alkol daha az uçucudur ve antiseptik etkinliği biraz daha fazladır. Mantarlar, bakteriler ve bazı viruslar hariç, diğer mikroorganizma türleri üzerindeki etkinlikleri önemsiz derecededir; bakteri sporlarını etkilemezler. Ülkemizde alkolü injektör, injektör iğnesi ve cerrahi malzemenin sterilizasyonu için kullananlar vardır. Bu yanlış bir uygulamadır; spektrumunun yetersizliği nedeniyle sterilizasyon yapamaz. HİV'i öldürebildiği halde, hepatit B virusuna dokunmaz.

* Parts per million (milyonda kısım)

Etil alkolun, ağırlık itibariyle % 70'lik solüsyonu antiseptik olarak kullanılır. Bu solüsyon daha konsantre veya dilüe solüsyonlara göre genellikle daha fazla etkinlik gösterir. Yüksek konsantrasyonda etkinliğin azalması bakteri yüzeyindeki proteinlerin çabuk bir şekilde çöktürülmesi sonucu alkolün içeri girememesi ile açıklanır. Etil alkol sürülmesi, sıyrılmış cilt yüzeyinde kabuk ve koagulum oluşmasına neden olur. Bu tabakanın altındaki bakteriler alkolün etkisinden kurtulabilirler. İntakt ciltte kuruluk yapar; zedelenmiş yüzeyde ise irritasyon yapar. Metalik cerrahi malzeme alkol içine atılırsa paslanır. Etilalkol en ucuz antiseptik ilaçtır.

İzopropil alkolün, antiseptik olarak % 70'lik solüsyonu kullanılır. Etilalkolden farklı olarak, daha konsantre solüsyonları da ayni derecede etkinlik gösterir. Yaraya uygulandığında vazodilatör etkisi nedeniyle kanamayı artırabilir.

3. ALDEHİDLER

Proteinlerin amino gruplarını ve DNA bazlarını alkillemek suretiyle onların (bu arada enzimlerin) yapı ve fonksiyonunu bozarak hücre üzerinde toksik etki yaparlar. Yüksek konsantrasyonda, proteinleri çöktürürler. Alkoller gibi histolojide dokuları tesbit etmek için kullanılırlar. Doku üzerindeki toksik etkilerinden ve dokuya sokulma yeteneklerinin az olmasından dolayı antiseptik olarak kullanılmaları pek tercih edilmez; ucuz ve fazla etkin olmaları nedeniyle dezenfektan olarak sık kullanılırlar. En fazla kullanılanı formaldehiddir.

Formaldehid, mantar, aside–dayanıklı bakteriler, sporlar ve viruslar dahil bütün jermler üzerinde öldürücü etki yapan güçlü ve geniş spektrumlu, fakat etkisi yavaş gelişen bir jermisiddir. Etkili olduğu mikroorganizmaların proteinlerini hidroksimetil grubu sokarak alkiller. Yüzde 2–8 konsantrasyonundaki solüsyonu cerrahi malzemenin sterilizasyonu için kullanılabilir. % 3'lük solüsyonu astrenjan etkisinden dolayı el veya ayak tabanına uygulanarak hiperhidroz tedavisinde yararlı olabilir. Yüzde 2'lik solüsyonu hidatik kist ameliyatlarında kistin iç yüzeyindeki skoleksleri yok temek için kist içine lokal injekte edilebilir. Konjonktiva ve mukozalar üzerine kuvvetli irritan etkisi vardır. Formaldehid kullanan işyerlerinin havasında müsaade edilen sınır olan 3 ppm*'nin altında formaldehid içeren hava solunduğunda, akciğer fonksiyonları veya bronşların reaktivitesi üzerinde belirgin bir değişme yapmaz. Astmalı kimselerde ise astma krizini tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir. Buharına uzun süre maruz kalan atopik kimselerde İgE–aracılı klasik nazal allerjiye neden olabilir. Solüsyonu yutulursa, şiddetli bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı oluşur. Alkol gibi santral sinir sistemi üzerinde genel depresan etki yapar. İnsanlar için karsinojenik olması mümkün olan bir maddedir.

Formaldehid piyasada, % 34–38'lik solüsyonundan oluşan ve **formol** diye adlandırılan preparatı şeklinde bulunur. Bu preparata formaldehidin polimerize olup katı halde çökmesini önlemek için metil alkol katılmıştır.

Glutaraldehid, formaldehid gibi geniş spektrumlu bir jermisiddir. On dakika içinde bakterisid etki, 30–40 dakikada virusid etki ve 10 saat içinde sporisid etki yapar. Doku üzerindeki irritan etkisi formaldehidinkine göre hafiftir, fakat temas dermatiti yapabilir. Dezenfektan olarak % 2'lik solüsyonu kullanılır. kokusu formaldehindinki gibi rahatsız edici nitelikte değildir.

Formaldehid salıverenler: Noksitiolin (oksimetilentioüre), tadrolin, ve metenamin gibi bileşikler formaldehid salıvererek jermisid etki yaparlar. İlk ikisi dezenfektan ve sonuncusu ağızdan alınarak idrar yolu antiseptiği (bkz. 29. Konu) olarak kullanılır.

4. FENOLİK BİLEŞİKLER

Fenol, substitüe fenol türevleri (heksaklorofen gibi) ve fenolik bileşikler içeren katranlar zayıf veya orta derecede jermisid etki gösterirler. Bakterilerin ve fungusların sitoplazma membranının permeabilitesini artırmak suretiyle onları öldürürler. Spektrumları geniş değildir. Genellikle sporisid etki göstermezler. Bu bileşiklerden yakın zamana kadar en fazla kullanılan heksaklorofen olmuştur. Ancak nörotoksik etkileri nedeniyle Türkiye dahil birçok ülkede (fakat İngilterede değil) kullanımdan kaldırılmıştır. Heksaklorofen'in farmakolojik özelliklerine Kitabın 5. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir. (bkz. s. 961).

Fenol, ilk bulunan antiseptiklerdendir; halen antiseptik olarak pek kullanılmaz. Yüzde 1'den daha yukarı konsantrasyonlarda bakterisid, fungisid ve virusid etki gösterir; sporları ve aside dayanıklı bakterileri ancak çok yavaş bir şekilde ve yetersiz derecede etkileyebilir. Bu konsantrasyonlarda, zedelenmiş cilt bölgeleri, hatta normal cilt üzerinde irritan etki gösterir, nekroz meydana getirebilir. Mukozalar üzerinde daha güçlü toksik etki (kostik etki) yapar. Lokal anestezik etki de gösterir. Yeterli miktarda absorbe edildiğinde santral sinir sisteminde çok kısa bir eksitasyon, tremor ve bazen konvülsiyon döneminden sonra belirgin depresyon yapar. Solunumu ve kalp–damar sistemini de deprese eder.

Antiseptik veya dezenfektan olarak kullanılan diğer fenolik bileşiklerden başlıcaları şunlardır: **krezoller** (fenolün bir metilli türevleri), **triklosan,** (klorlu fenoksifenol türevi), **klorokrezol, pikrik asid** (trinitrofenol), **betanaftol, kreozot, gayakol'lar, timol, rezorsinol, heksilrezorsinol ve parabenler** (metil–, etil– ve propilparaben). Krezolun, sabunlaştırılmış bezir yağı ve diğer bitkisel yağlar içindeki % 50 oranındaki karışımı **lizol** diye bilinir ve dezenfektan olarak sık kullanılır. Maden kömürü veya çeşitli ağaçların odunlarının distilasyonu ile elde edilen **tıbbi katranlar,** içerdikleri fenolik bileşiklerden (gayakollar ve krezoller) dolayı dermatolojide cilt antiseptiği olarak kullanılabilirler. Ayrıca, antiinflamatuvar ve ciltte pullanmayı giderici etkisi nedeniyle psöriyazis ve kronik atopik ekzema tedavisinde macun (paste) şeklinde kullanılırlar. Bunlardan en fazla kullanılan **çam katranı** (bitkisel katran) ve **ardıç katranı** (huile de cade, cade oil)'dır.

5. OKSİDLEYİCİ MADDELER

Peroksidler gibi, aktif elementel oksijen salıveren bileşikler ve direkt oksidleyici etki gösteren diğer bileşikler, proteinleri ve diğer hücre öğelerini oksidleyerek jermisid etki oluştururlar. Bu bileşiklerden günümüzde en çok hidrojen peroksid ve potasyum permanganat kullanılır. Jermisid etkileri görece zayıftır ve doku içine nüfuz etme yetenekleri düşüktür.

Hidrojen peroksid (H_2O_2) % 3'lük solüsyonu halinde kullanılır ve bu solüsyona **oksijenli su** adı verilir. Oksijenli su zedelenmiş cilt üzerine uygulandığında, parçalanmış hücrelerden çıkan katalaz enzimi tarafından hidrojen peroksid parçalanır ve köpürür. Bu parçalanma sırasında salıverilen aktif oksijene bağlı olan ve parçalanma (köpür-

* ppm: parts per million (milyonda kısım sayısı, örneğin 1 ppm, milyonda 1 kısım'dır).

me) süresince devam eden kısa süreli zayıf bir jermisid etki oluşur. Oksijenli su cilt üzerindeki yaraların bakımı için kullanılır. Bu kullanılış yerinde antiseptik etkisinden ziyade, köpürmenin yaptığı mekanik etkiyle ölü doku parçalarını yaradan uzaklaştırması önem arzeder. Oksijenli su yarı yarıya sulandırılarak Vincent anjininde ağız ve boğaz antiseptiği olarak ve Trichomonas infeksiyonlarında vajina antiseptiği olarak kullanılabilir. Ağıza gargara şeklinde uygulanır; sık olarak uygulanması dil üzerindeki papillaların hipertrofisine neden olur.

Potasyum permanganat, bakterisid ve fungisid etkinlik gösterir. Bütün bakteriler üzerine ayni derecede etkin değildir. Gram–negatif bakteriler, gram–pozitiflere göre bu ilaçtan daha fazla etkilenirler. Antiseptik etkisi ortamda organik materyel bulunması halinde belirgin derecede azalır. Dermatofitozların lokal tedavisi için kullanılabilir. Potasyum permanganat genellikle 1:10.000 'lik solüsyon şeklinde kullanılır. 1:5000'den daha konsantre solusyonları doku üzerine irritan etki yapar. Solüsyonları taze hazırlanmalıdır, durmakla indirgenerek mangan diokside dönüşür. Taze solüsyonu mor renktedir, temas ettiği yüzeylerde mor renkte ve daha sonra, oluşan mangan dioksidden dolayı, kahverengi leke bırakır. Mangan dioksid astrenjan etki gösterir; bu nedenle permanganat solüsyonu sızıntılı cilt lezyonlarının (ekzamada olduğu gibi) tedavisi için kullanılır. Potasyum permanganat, venomları oksidleyerek parçalayabildiğinden yılan ve akrep sokmalarına karşı da kullanılabilir. Bunun için, sokulan yere insizyon yapılarak orası iyice açılıp temizlenir ve üzerine potasyum permanganat kristalleri dökülür. Alkaloidleri ve diğer bazı ilaçları da oksidleyerek etkisiz hale getirdiği için, ağız yolundan zehirlenmelerde potasyum permanganat solüsyonu mide yıkanması için kullanılabilir (bkz. 14. Konu).

Sodyum perborat ve potasyum klorat gibi bileşikler oksijen salıverdikleri için hidrojen peroksid gibi zayıf jermisid etki gösterirler. Bu bileşiklerin solüsyonu ağız boşluğu antiseptiği olarak kullanılabilir.

Benzoyl peroksid, benzoik aside indirgenmek suretiyle yavaş olarak aktif oksijen salıveren organik bir peroksiddir. Bakteriyostatik etki gösterir. Yüzde 5 veya 10'luk jel ya da losyon şeklindeki preparatları **akne vulgaris** olgularının tedavisinde lezyon üzerine sürülmek suretiyle kullanılır. Belirgin derecede irritan olan ve ciltte gecikmiş tipte alerjik reaksiyon oluşturabilen bir cilt antiseptiğidir. Cilt üzerinde keratolitik etkisi de vardır.

Perasetik asid (CH_3. COOOH), % 15'lik sulu solüsyon halinde hazırlanır ve kendisi ile denge halinde hidrojen peroksid ve asetik asid içerir. Geniş spektrumludur; bakterisid, sporisid, fungisid, virusid ve algisid (yosun önleyici) etki gösterir.

6. KATYONİK DETERJANLAR

Deterjanlar, yüzeyde aktif maddelerdir. Bunlardan **anyonik tipte** olanlar (sabun ve evlerde temizlik için kullanılan sentetik deterjanlar) ve daha ziyade ilaç ve kozmetik endüstrisinde kullanılan **noniyonik deterjanlar** zayıf jermisid etkilidirler. **Katyonik** gruptan, kuvaterner amonyum ve piridinyum tuzları antiseptik ve dezenfektan olarak kullanılırlar. Bu ilaçlar besin ve süt endüstrisinde kapların temizlenmesi ve dezenfeksiyonu için de kullanılırlar.

Katyonik deterjanlar, bakteriyostatik etki ve yeterli konsantrasyonlarda bakterisid etki oluştururlar. Antibakteriyel etkileri bakteri sitoplazma membranının permeabilitesini, yüzeyde aktif oluşları nedeniyle artırmalarına bağlıdır. Bunun sonucu hücre içindeki enzimlerin, metabolitlerin, iyon ve koenzimlerin dışarı kaçması bakteri hücresinin işlevsel dengesini bozar. Ayrıca konsantrasyon arttığında glukoz ve laktoz metabolizmasının inhibisyonu dahil metabolik bozukluklara, enzim inaktivasyonuna, yapısal proteinlerin bozulmasına ve çok yüksek konsantrasyonlarda proteinlerin denatürasyonuna neden olurlar.

Antimikrobik spektrumları görece **dardır.** Gram–pozitif bakteriler üzerinde, gram–negatif bakterilere göre daha güçlü etki yaparlar. Pseudomonas, Serratia türleri ve E.coli gibi gram–negatif bakteriler üzerine etkileri zayıftır. Bundan dolayı solüsyonları Pseudomonas ve Serratia ile kontamine olabilir. Fungistatik etkinlikleri (Candida'ya karşı olan dışında) fazla değildir. M. tuberculosis ve bakteri sporları üzerine etkisizdirler. Bazı virusları (Herpes simplex, vaksinia ve adenoviruslar gibi lipofilik virusları) etkileyebilirler. Kapsülle sarılmış virusları yıkabilirler; fakat çıplak viruslara dokunmazlar.

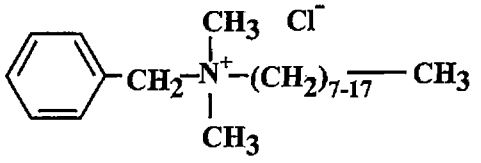
Katyonik deterjanların bazı yönlerden diğer antiseptik ve deterjanlara göre **üstünlükleri** vardır: (i) düşük konsantrasyonlardaki solüsyonlar halinde bile etkindirler ve bu **fazla dilüe solüsyonların** doku üzerindeki toksik etkisi çok düşüktür, sistemik toksisiteleri de görece zayıftır, (ii) moleküllerinde katyonik uç yanında uzun bir lipofilik karbon zinciri bulunduğu için doku içine iyi nüfuz ederler, **keratolitik etki** gösterirler ve bu etki cilde nüfuz yeteneklerini artırır, (iii) jermisid etkileri iyod, alkol veya formaldehidinki kadar olmasa bile **çabuk başlar;** cilde uygulandığında benzalkonyum klorür solüsyonu bakteri sayısını yaklaşık olarak 25 dakika içinde % 90 oranında azaltabilir, benzer şekilde bu ilaçları içeren ağız yıkama suları ağız içindeki aerobik bakteri sayısını sınırlı bir süre için (ilacına göre 1.5-7 saat) %90-99 oranında azaltabilir, (iv) madeni veya kauçuktan yapılmış cerrahi malzeme (eldivenler gibi) üzerinde korozif etkileri yoktur, temas ettikleri malzeme ve örtüleri boyamazlar, (v) görece ucuzdurlar.

Bu üstünlükleri yanında bazı **sakıncaları** da vardır: (i) sabunlarla ve evlerde temizlik için kullanılan diğer anyonik deterjanlarla bir arada kullanıldıklarında kimyasal kompleks oluşumu sonucu inaktive edilirler; ayni şekilde iyod, potasyum permanganat, gümüş tuzları ve çinko sülfat ile de geçimsizlik gösterirler, (ii) etkinlikleri pH'ye bağımlıdır (kalevi ortamda etkileri fazladır, pH düştükçe etkinlikleri azalır, (iii) sporları etkilemezler, (iv) etkinlikleri ortamda organik materyel (kan, irin, nekrotik doku, eksüda vb.) varsa azalır, (v) yara üzerine uygulandıklarında, iç tarafında bakterisid etkinliği düşük olan bir tabaka oluştururlar ve böylece derindeki bakterilerin etkilenmemelerinden ötürü canlı kalmalarına neden olurlar, (vi) plastik, lastik, pamuk ve pamuk liflerinden yapılmış eşya ve aletlerin yüzeyi üzerine adsorbe olduklarından bunlarla temas halinde etkinlikleri azalır. Solüsyonları bazen, rezistan gram–negatif bakterilerle kontamine olabilir ve hastahanelerde nozokomiyal infeksiyon kaynağı teşkil edebilir ve (vii) klorür, bikarbonat, fosfat ve sitrat tuzları tarafından çöktürülürler. Solüsyonlarının yutulması bulantı ve kusma yapar. Konsantre solüsyonları ise özofagusta hasar yapar.

Antiseptik ve dezenfektan olarak kullanılan katyonik deterjanların başlıcaları, **benzalkonyum klorür** (Zefiran ve benzeri müstahzarlar), **setrimid** (alkiltrimetilamonyum türevleri karışımı), **setrimonyum bromür** (setiltrimetilamonyum bromür), **setilpiridinyum klorür, benzetonyum**

klorür (Diaparene ve benzeri müstahzarlar), **klorheksidin** ve **aleksidin**dir.

Benzalkonyum klorür: Katyonik deterjanlardan en sık kullanılanı benzalkonyum klorürdür. Bu maddenin % 0.01–0.1'lik solüsyonu **cilt ve mukoza yüzeyine antiseptik olarak** uygulanır. Mesane, vajina ve diğer vücut boşluklarının ve konjonktiva kesesinin irrigasyonu için 1: 40.000–1 : 20.000 konsantrasyonundaki solüsyonu kullanılır. **Cerrahi malzemenin dezenfeksiyonu** için % 0.1'lik solüsyonu kullanılır ve bu solüsyona paslanmayı önlemek için % 0.5 oranında sodyum nitrit katılır. Cerrahi ve anesteziyoloji aletleri ile ameliyathanenin dezenfeksiyonu için 1: 5.000 konsantrasyonundaki solüsyonu kullanılır. Benzalkonyum klorür ciltte bakteri sayısını azaltarak terin bakteriler tarafından bozulmasını engellediği için **deodoran** müstahzarların bileşimine de girer. Bu grupta bulunan diğer ilaçların uygulanma şekilleri ve konsantrasyonları benzalkonyumunkine benzer.



Benzalkonyum klorür

Benzalkonium'un % 0.001–0.01'lik solüsyonu **sert lenslerin** dezenfeksiyonu için batırma solüsyonu olarak kullanılır, % 0.1 EDTA (etilendiamin tetraasetik asid) eklenmesi dezenfektan etkinliğini artırır. Hidrofilik yumuşak lenslere adsorbe edildiği ve onları bozduğu için bu tür lensler için kullanılmaz. Bir spermisid olan oktosinol ile kombinasyonunun HİV virusunu öldürdüğü saptamıştır.

Klorheksidin: Yapısı bakımından diğerlerinden ayrılır, klorlu fenildiguanidin türevi katyonik deterjandır. Onlar gibi sabun ve diğer anyonik maddeler tarafından inaktive edilir. Daha çok glükonat tuzu şeklinde kullanılır.

Antibakteriyel spektrumu geniştir. Hem gram–pozitif bakterileri ve hem de gram–negatif bakterileri öldürür; ancak, birinciler üzerindeki etkinliği ikincilerdekinden daha fazladır. Pseudomonas'lara karşı etkinliği fazla değildir; stok solüsyonlarına bu bakterinin üremesi için düşük oranda alkol katılır. Sporlar, viruslar ve aside–dayanıklı bakterilere etkisizdir. Bazı mantarlara karşı fungistatik etkisi vardır. Cilt üzerine uygulandığı zaman orada kısmen tutulur; yinelerek uygulandığında antiseptik etkisi, heksaklorofeninki gibi, kümülatif olarak artar ve uzun sürelidir. Aynı şekilde, ağız yıkama suyu şeklinde ağza uygulandığında mukoza üzerindeki bakterilere etkisi uzun (7 saat kadar) sürer. Cildi tahriş etmez; fakat konsantre solüsyonu göze kaçarsa irreversibl kornea zedelenmesi yapabilir. Kulak zarı delik olanda kulağa kaçması progresif sensorinöral sağırlık yapar. Ciltten pek absorbe edilmediği için klorheksidin'in sistemik toksisitesi önemsizdir. Serum, protein ve proteinden zengin materyel, halojen antiseptiklerin aksine, klorheksidin'in jermisid etkinliğini pek azaltmaz.

Köpük gideren özel bir sulu taşıyıcı içinde hazırlanmış % 0.1-4'lük solüsyonu yara ve cilt antisepsisi, cildin preoperatif temizlenmesi, cerrahi skrap ve el antisepsisi için hastanelerde sık kullanılır. Setrimidle kombinasyonu daha etkilidir. Ayrıca eli sabunla yıkadıktan sonra durulamak için % 70'lik izopropil alkol içindeki % 0.5'lik solüsyonu yapılmıştır. Alkol, klorheksidin'in jermisid etkinliğini artırır. Klorheksidin ağız antisepsisi, cerrahi yaraların bakımı, mesane ve vajinanın irrigasyonu, yanık ve yaraların tedavisi, mesane irrigasyonu ve periton diyalizi yapılan hastalarda peritonit tedavisi için kullanılabilir. Ağız antisepsisi için %0.2'lik gargara veya sprey şekli kullanılır, gingivit, oral kandidiyaz ve diş plaklarına karşı da etkilidir.

Setilpridinyum klorür : Cilt ve ağız antiseptiği olarak %0.05 veya 0.1'lik solüsyon şeklinde cilt solüsyonu veya ağız yıkama suyu ya da pastil şeklinde kullanılır. Ağıza uygulandığında **dişlerde plak (bakteri filmi) oluşmasını azaltır** ve gingiviti iyileştirebilir. Diş ve gingivalarda yapılan cerrahi girişim ve mekanik girişim sırasında ağız florasındaki bakterilerin kana geçmesine bağlı **bakteremiyi önler.** Normalde diş çekme sırasında %50'den fazla, mekanik diş temizliği sırasında %20–30 ve gingiva oluğuna dokunmayan cerrahi girişim sırasında %30–35 olguda bakteremi olur; bu durumun risk altında olmayanlarda klinik önemi yoktur. Ağız mukozası üzerinde kalış ve lokal antibakteriyel etki süresi (yaklaşık 3 saat), heksetidin ve klorheksidininkinden (sırasıyla 5 ve 7 saat) kısa bulunmuştur.

Setrimid: Seyreltilmiş solüsyon halinde cilt, yara ve yanıkların temizlenmesinde ve şampuan şeklinde seboreik kimselerde kepeğin önlenmesinde kullanılır.

Aleksidin: Bisbiguanid türevidir. Kloheksidine göre daha güçlü bakterisid etki yapar. Dişhekimliğinde oral antiseptik olarak ve dişlerdeki bakteri plaklarını yok etmek için antiplak ilaç olarak kullanılır.

7. METAL BİLEŞİKLERİ

Cıva, gümüş ve çinko bileşikleri jermisid etki gösterdiklerinden antiseptik olarak kullanılırlar. Bunlar, bakteri hücrelerinde enzimlerin ve diğer proteinlerin tersiyer yapısını bozarak, jermisid etki yaparlar. Cıva iyonu proteinlerin sulfhidril (—SH) gruplarına bağlanarak onların yapısını bozar. Diğer iki metalin bileşikleri antiseptik olarak kullanılan konsantrasyonlarda proteinleri çöktürür ve astrenjan etki gösterir. Bakır sülfat, asetat ve sitrat da astrenjan etkilidir; esas olarak fungisid ve algisid (yosun önleyici) etki yapar.

Cıva bileşikleri: Cıva bileşikleri esas itibariyle bakteriyostatik etki yaparlar, bunların jermisid etki güçleri zayıftır. Vücut dışında cıva bileşikleri ile temasa gelip gelişmesi inhibe edilmiş bakteriler vücuda girdiklerinde, cıva bunlardan ayrılıp konakçı hücrelerinin proteinlerine geçebilir. Böylece cıvalı bileşiklere maruz kalmış bakteriler vücutta ilacın bakteriyostatik etkisinden kurtulabilirler. Cıva bileşikleri bakteriyostatik etki yanında, fungistatik etki de gösterirler. Viruslar ve sporlar üzerine etkisizdirler. Cilde nüfuz etme yetenekleri fazla değildir; bununla beraber cilt ve mukozalar üzerine uzun süre uygulanırlarsa, az da olsa absorbe edilen cıvanı vücutta birikmesi sonucu kronik cıva zehirlenmesi oluşabilir.

İnorganik cıva bileşiği içeren preparatlar doku üzerinde daha fazla toksik etki yaptıkları için günümüzde pek kullanılmazlar. Onların yerini etkileri nisbeten daha güçlü ve doku üzerindeki toksisiteleri daha düşük olan **organik cıva bileşikleri** almıştır. Bunlar **merbromin (merkurokrom), timerosal sodyum** (etilmerküritiyosalisilat, Merthiolate) **fenilmerküri nitrat, fenilmerküri asetat ve nitromersol'**dur. Bu bileşiklerin spermisid etkisi de vardır. Cilt ve mukozalar üzerinde % 0.001–0.1 konsantrasyonunda ilaç içeren alkolik solüsyon (tentür) veya pomad halinde uygulanırlar. Timerosal veya merbromin tentürü, tendürdiyod görünüşündedir; fakat onun aksine zedelenmiş cilt üzerine uygulandığında yanma yapmaz. Bu tentürler ülkemizde halk arasında Amerikan tendürdiyotu diye adlandı-

rılmıştır. Bu preparatın ve genelde cıva bileşiklerinin antiseptik etkinliği klorlu ve iyodlu antiseptiklerinkine (povidon iyod dahil) göre çok zayıftır. Ciltte alerji yapabilirler.

Gümüş bileşikleri: Metalik gümüş ve bazı gümüş bileşikleri, benzeri ağır metal bileşikleri gibi, **bakterisid etki** gösterirler. Suda fazla çözünen ve fazla iyonize olan gümüş bileşikleri uygulandıkları yüzeydeki hücre proteinlerini çöktürerek **astrenjan etki** yaparlar; eğer bu tür bileşikler yüksek konsantrasyonları ile dokuya temas ederlerse kostik (yakıcı) etki de oluştururlar. Gümüşten yapılmış bir kaba konulan suyun içindeki bakteriler kısa zamanda ölürler; aynı şekilde gümüş para üzerine sürülen bakteriler de yok edilirler. Metalik gümüş ve benzeri maddelerin bu jermisid etkilerine özel bir ad verilerek **oligodinamik etki** denir. Antiseptik olarak kullanılan gümüş bileşikleri, gümüş nitrat, gümüş sulfadiazin ve gümüşün çeşitli **proteinlerle yaptığı kompleks şeklindeki bileşikler** olan **gümüş vitellinat** (Argyrol), **gümüş proteinat** (Protargol) ve **kolloid gümüş** (Collargol)'dır.

Gümüş nitrat, cilt ve mukozalar üzerine % 0.01–10'luk solüsyon halinde uygulanır. Yenidoğanda, doğum kanalından göze bulaşabilen gonokokların ve diğer bakterilerin yapacağı konjonktiviti (oftalmia neonatorum) önlemek için rutin olarak göze % 1'lik gümüş nitrat solüsyonu damlatılır. Gümüş nitratın % 0.5'lik solüsyonu gaz bezi ile uygulanmak suretiyle geniş yanıkların tedavisinde kullanılır. Gümüş nitrat yara ve yanmış dokudan sızan sıvı içindeki sodyum klorür ile reaksiyona girerek dokuda çöker; bu olay,etkinliğinin uzun süre devamını sağlar. Öte yandan geniş bir bölgeye uygulanmışsa ve uygulama tekrarlanırsa o bölgede klorür iyonu kaybına (deplesyonuna) neden olur; klorürle birlikte lokal sodyum kaybı da olur. Bu durum, sekonder olarak sistemik elektrolit kaybına yol açar; vücuttan klorür ve onunla birlikte sodyum kaybına neden olabilir. Böylece geniş yanıkların gümüş nitratla tedavisi sırasında hipokloremi ve hiponatremi oluşabilir. Gümüş nitrat solüsyonu içindeki iyonize gümüş, durmakla metalik gümüşe indirgenir; bundan dolayı gümüş nitrat uygulandığı vücut bölgesinde ve temas ettiği bezlerde (bu arada giysi ve yatak örtülerinde) kahverengi lekelenme yapar. Gümüş nitratın % 0.01'lik çözeltisi, mesane ve diğer vücut boşluklarının irrigasyonu için kullanılabilir.

Yanık tedavisinde gümüş nitrat yerine, **gümüş sulfadiazin** de kullanılır. Bu bileşik, içerdiği gümüşü yavaş salıverdiği için astrenjan etki yapmaz. Ayrıca vücuttan hızlı ve belirgin klorür ve sodyum kaybına neden olmaz. Gümüş nitratın aksine leke yapmaz.

Gümüş sulfadiazin'in antibakteriyel etki mekanizması tartışmalıdır. Etkisi PABA tarafından antagonize edilmez; çünkü antibakteriyel etkisi esas olarak gümüş iyonuna bağlıdır ve buna sulfadiazinin katkısı azdır. Bakteri hücresinin membran geçirgenliğini bozduğu, böylece kendisinin içeri girişini artırdığı ve gümüşün DNA bazlarına bağlanarak DNA fonksiyonunu bozduğu ileri sürülmüştür.

Gümüş sulfadiazin, **ikinci ve üçüncü derecede, geniş yanık olgularında** yara sepsisini önlemek ve yanığı tedavi etmek için lokal kullanılır. Yanık olgularında sepsis gelişmesinden sıklıkla sorumlu olan Pseudomonas aeruginosa ve Staph. aureus'a karşı etkindir. Diğer gram–pozitif ve –negatif bakterilerle maya mantarlarına karşı da öldürücü etki yapar. Yanık tedavisinde kullanılan bir sulfonamid türevi olan **marfanile** göre üstünlüğü, karbonik anhidraz inhibitörü olmaması ve dolayısıyla sistemik asidoz sorunu yaratmamasıdır. **Gümüş nitrata göre üstünlüğü** ise i) doku üzerine irritan etkisinin düşük olması, ii) vücutta elektrolit dengesini bozmaması ve iii) leke yapmamasıdır. Gümüş sulfadiazin, **% 1'lik krem** şeklinde kullanılır.

Yukarıda sayılan ve **gümüş veya gümüş bileşiklerinin proteinle yaptıkları kompleksler,** suda kolloidal süspansiyon oluştururlar. Bu **süspansiyonlar** göz, burun, boğaz ve diğer vücut boşluklarına antiseptik etki elde etmek için sürülürler. Bu preparatlardan iyonize gümüş yavaş olarak salıverildiğinden gümüş nitrat gibi astrenjan veya kostik etki yapmazlar. Bunlar merhem şeklinde de kullanılırlar.

Çinko tuzları: Çinko sülfat, zayıf bakterisid ve fungisid etki gösteren bir bileşiktir. Litrede 0.5–32 mmol çinko iyonu bakterileri inhibe eder. Çinko sülfatın %0.1–1'lik solüsyonu göz ve % 4–5'lik solüsyonu cilt antiseptiği olarak kullanılabilir. Yara iyileşmesini (nedbeleşmeyi) çabuklaştırdığı iddia edilmiştir. Diğer bir çinko bileşiği olan çinko oksid suda erimez ve pudra, pomad veya macun (paste) şeklinde cilt antiseptiği olarak kullanılır. **Çinko oksid pomadı % 20, çinko oksid macunu** ise % 25 çinko oksid içerir. Yüzde 98 veya daha fazla çinko oksid ile az miktardaki demir oksidden oluşan bir mineral preparatı olan **kalamin** de losyon şeklinde cild antiseptiği olarak kullanılabilir. **Kalamin losyonu,** % 8 kalamin ile birlikte % 8 saf çinko oksid içerir.

8. DİĞER ANTİSEPTİKLER

Bazı organik asidler ve boya maddeleri zayıf antiseptik etki yaparlar, bunlar **genellikle bakteriyostatiktirler.** Ayrıca, fazla toksik oldukları için sistemik olarak kullanılmayan **bazı nitrofuran türevleri** cilt antiseptiği olarak kullanılırlar.

Antiseptik olarak kullanılan organik asidler **borik asid, salisilik asid, benzoik asid ve asetik asiddir.** Bunların içinde en fazla kullanılanı **salisilik asid**dir ve ayrıca **keratolitik etkisi** vardır.

İçlerinde en fazla toksisite potansiyeli olanı **borik asid**dir. Bu maddenin solüsyonu zedelenmiş cilt bölgesine uzun süre yinelerek uygulanırsa absorbe olan ilacm vücutta birikmesi sonucu, özellikle bebeklerde, ciddi zehirlenmelere neden olur. Borik asid, ciltten görece kolay absorbe edilen nörotoksik ve nefrotoksik bir maddedir; solüsyonununun yanlışlıkla içilmesi fatal akut zehirlenmeye de neden olabilir. Kozmetikler içinde % 3'ün üstünde bulunmasına izin verilmez. (bu sınır pudralarda % 5'tir). Borik asidli preparatlar **bebeklerde kullanılmamalıdır. Sodyum biborat** (yani **boraks**) da borik asid gibi zayıf ve toksik bir antiseptiktir; % 0.3'lük solüsyonu göz yıkama için kullanılır. **Asetik asidin** % 0.5–2'lik solüsyonları cilt, mukoza ve yaraları tahriş etmeksizin bakteriyostatik etki gösterir. Pseudomonas'a karşı da etkilidir. Bütün bu asid bileşiklerin etkinlikleri görece düşük olduğu için günümüzde antiseptik olarak kullanılmalarına genellikle gerek yoktur.

Antiseptik etkili boya maddeleri arasında akridin boyaları, kristal viyole (jansiyan viyole), **metil yeşili, eozin ve metilen mavisi** bulunur. Bunlar içinde akridin boyaları hariç diğerleri zayıf etkili olup esas itibariyle bakteriyostatik ve fungistatik etki yaparlar.

Akridin boyaları sarı renkli maddelerdir. Bakterilerin DNA çift–zincirinde baz çiftleri arasına yerleşmek (intercalation) suretiyle antibakteriyel etki gösterirler. Bunlardan antiseptik olarak kullanılanlar şunlardır: **etoksidiaminoakridin (Rivanol), akriflavin, aminakrin hidroklorür ve proflavin hemisülfat.**

Rivanol, sarı renkli bir boya maddesidir, % 0.01–0.2'lik solüsyon ve merhem şeklinde cilt antiseptiği olarak kullanılır. Güçlü bakterisid etki gösterir, özellikle gram–pozitif bakteriler üzerine etkilidir. Yapıca buna benzeyen **aminakrin hidroklorür** bakterisid etki ve ayrıca trikomonasid etki gösterir. Her iki maddenin de jermisid

etkisi ortamda organik materyel bulunması ile değişmez. Türkiyede çok eskiden beri kullanılan bir ilaçtır.

Nitrofuran türevlerinden **nitrofurazon (nitrofural),** cilt antiseptiği olarak solüsyon veya merhem şeklinde % 0.02–0.2 konsantrasyonunda kullanılır. 1: 75.000'e kadar dilüe edildiğinde bile bakterisid etki yapar. Nitrofuranların cilde uygulanmasının, olguların % 2–5'inde alerjik reaksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle diğer antiseptiklere göre daha yüksek bir oranda ciltte duyarlık oluşturdukları söylenebilir. Bir sulfonamid olan **mafenid asetat,** % 8.5'luk krem veya % 5'lik solüsyon şeklinde yaraları bakteriyel infeksiyondan (Ps. aeruginosa dahil) korumak için lokal uygulanır. Cerahatten etkilenmez; sürüldüğü yerde ağrı yapar.

Halojenli 8–hidroksikinolin türevlerinden **klorkinaldol ve kliokinol** cilt antiseptiği olarak kullanılır. Bu maddeler esas itibariyle gram–pozitif kokuslara karşı etkilidirler; ayrıca antifungal etkileri de vardır. Antiamibik etkilerine 30. Konuda değinilmiştir.

Kükürt (süblime kükürt veya presipite kükürt şeklinde) ve elementel kükürt salıveren bir bileşik olan **sodyum tiyosülfat** zayıf antiseptik etki gösterir ve cilt aniseptiği olarak kullanır. Kükürdün fungisid ve parazitisid (uyuz etkenine karşı) etkileri de vardır. Kükürt pudra, sabun veya pomad halinde, sodyum tiyosülfat ise solüsyon halinde kullanılır. Kükürdün uyuz tedavisindeki yerine 33. Konuda değinilmiştir.

Bitümlü şist minerallerinin distilatının sülfonlanıp amonyak ile nötralize edilmesi sonucu elde edilen **ihtamol (Ichtyol)** maddesi de sülfon şeklinde içerdiği fazla miktardaki kükürtten dolayı zayıf antiseptik etki yapar. % 10 oranında ilaç içeren **ihtamol merhemi** şeklinde bazı cilt hastalıklarında antiseptik olarak kullanır.

Şelasyon yapıcı maddeler olan etilendiamintetraasetik asid (EDTA) ve türevleri (EGTA, HDTA, CDTA), iminodiasetik asid (İDA) ve nitrilotriasetik asid (NTA) da **dezenfektan** etkinlik gösterir.

Buhar–fazı ("vapor phase") dezenfektanı olan **etilen oksid** ve ona benzeyen propilen oksid ve beta–propiolakton gibi gaz veya buhar şeklinde uygulanan bileşiklerin güçlü bakterisid, mikobakterisid, sporisid, fungisid ve virusid etkinliği vardır. Diğer bir gaz dezenfektan oksijenin alotropik şekli olan **ozon** (O_3)'tür; amino asidlerin, DNA ve RNA'nın yapısını bozarak bakterisid, virüsid ve sporisid etkinlik gösterir. Etilen diokside kitabın 6. Baskı 1. Cildinde ayrıntılı olarak değinilmiştir. (bkz. s. 968).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **İYOT MÜSTAHZARLARI:**
   - Tentürdiyod (Tinctura İodi, TF.): Çeşitli firmaların Türk Farmakopesi T.F. 1974'e göre yaptıkları tentürdiyod müstahzarları vardır.
2. **POVİDON İYOT MÜSTAHZARLARI**
   - Batidex Antiseptik Solüsyon (Cimedis): % 10 povidon iyot, 30 ml,100 ml ve 1000 ml şişe/kutu.
   - Batiodin Solüsyon (Oro): % 10 povidon iyot, 30 ml,100 ml ve 1000 ml şişe/kutu.
   - Batiodin Dermatolojik Sprey (Oro): % 10 povidon iyot, 30 ml ve 100 ml şişe/kutu.
   - Batiodin Sıvı Sabun (Oro): % 7,5 povidon iyot, 1000 ml şişe/kutu.
   - Batticon Antiseptik Solüsyon (Adeka): % 10 povidon iyot, 30 ml,100 ml, 250 ml ve 1000 ml şişe/kutu.
   - Batticon Sıvı Sabun (Adeka): % 7,5 povidon iyot, 1000 ml şişe/kutu.
   - Batticon Gargara (Adeka): % 7,5 povidon iyot, 100 ml şişe/kutu.
3. **HALAZON MÜSTAHZARLARI:**
   - Oro Dezenfektan Tablet (Oro): 4 mg halozan, 100 tablet/kutu. (suyun dezenfeksiyonu için)
4. **HİDROJEN PEROKSİD MÜSTAHZARLARI:**
   - Hidrojen Peroksid Solüsyonu (T.F.): Çeşitli firmaların Türk Farmakopesi, 1974'e göre yaptıkları % 3' lük hidrojen peroksid solüsyonu (oksijenli su) müstahzarları vardır.
5. **BENZOİL PEROKSİD MÜSTAHZARLARI:**
   - Aknefug BP5 Losyon (Orva): % 5 benzoil peroksit, 50 g şişe/kutu.
   - Aknefug BP10 Losyon (Orva): % 10 benzoil peroksit, 50 g şişe/kutu.
   - Aksil-2,5 Krem (Embil): % 2,5 benzoil peroksid, 20 g tüp/kutu.
   - Aksil-5 Krem (Embil): % 5 benzoil peroksid, 20 g tüp/kutu.
   - Aksil-5 Tinted Krem (Embil): % 5 benzoil peroksit, 20 g tüp/kutu.
   - Aksil-10 Mask Krem (Embil): % 10 benzoil peroksit, 20 g tüp/kutu.
   - Benzalin Dermatolojik Jel (Farma-Tek): % 5 benzoil peroksit ve %1 klindamisin fosfat, 25g ve 50g kavanoz/kutu.
   - Clindoxyl Dermatolojik Jel (Glaxo-Smith Kline): % 5 benzoil peroksit ve % 1 klindamisin fosfat, 25g kavanoz/kutu.
6. **KATYONİK DETERJANLAR:**

a) **Benzalkonyum klorür müstahzarları:**
   - Dettol Dermatolojik Sprey (Reckitt Benckiser): % 0,2 benzalkonyum klorür,100 ml şişe/kutu
   - Zefiran Forte Dermatolojik Solüsyon (Sandoz): % 10 benzalkonyum klorür, 100 ml şişe/kutu

b) **Setilfpiridinyum klorür müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu an da pazarlanmamaktadır.

c) **Klorheksidin glukonat veya asetat müstahzarları:**
   - Corsodyl Naneli Gargara (Glaxo-Smith Kline): % 0,2 klorheksidin glukonat, 300 ml şişe/kutu.
   - Klorheksol Scrub Solüsyon (Merkez İlaç): % 4 klorheksidin glukonat, 500 ml ve1000 ml şişe, 3 ml x5 poşet/kutu.
   - Klorheksol Gargara (Merkez İlaç): % 0,2 klorheksidin glukonat, 200 ml şişe/kutu.
   - Klorheksol Oral Sprey (Merkez İlaç): % 0,2 klorheksidin glukonat, 30 ml şişe/kutu.
   - Klorheksol Köpük (Merkez İlaç): % 4 klorheksidin glukonat, 100 ml, 200 ml ve 500 ml şişe/kutu.

d) **Setrimid + klorheksidin müstahzarları:**
   - Savlex Konsantre Dermatolojik Solüsyon (Drogsan): % 1,5 setrimid ve % 1,5 klorheksidin glukonat, 100 ml, 500 ml ve 1000 ml şişe/kutu.
   - Savonol Konsantre Antiseptik Çözelti (Merkez İlaç): % 15 setrimid ve % 1,5 klorheksidin glukonat, 100 ml Şişe/kutu.

7. **GÜMÜŞ BİLEŞİĞİ MÜSTAHZARLARI:**

a) **Arjirol müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu an da pazarlanmamaktadır.

b) **Gümüş sulfadiazin müstahzarları:**
   - Silverdin Krem (Deva): % 1 gümüş sülfadiazin, 40 g tüp/kutu ve 400 g kavanoz/kutu.
   - Silvamed Krem (Koçak): % 1 gümüş sülfadiazin, 40 g tüp/kutu ve 400 g kavanoz/kutu.

8. **CİVALI ANTİSEPTİKLER:**

a) **Merbromin müstahzarları:**
   - Mersol Antiseptik Çözelti (Merkez İlaç): % 2 merbromin, 50 ml şişe/kutu ve 500 ml şişe.
   - Merbromin Solüsyon (Oro): % 2 merbromin, 1000 ml şişe/kutu.

9. **KREZOL MÜSTAHZARLARI:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

36. Konu

KANSER KEMOTERAPİSİNİN ESASLARI VE ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

Alev Türker ve S. Oğuz Kayaalp

I. Kanser Kemoterapisi İle İlgili Temel Bilgi ve Kavramlar • Antineoplastik Kemoterapide İlaçların Etkinliğini Kısıtlayan Faktörler • Hücre Bölünmesi İle İlgili Olaylar, Hücre Siklusu ve Hücre Ölümü • Antineoplastik Kemoterapinin Kanser Tedavisindeki Yeri • Antineoplastik İlaçların Ortak Yan Tesirleri • Antineoplastik İlaçların Manipülasyonu ve Solüsyonlarının Hazırlanması • II. Antineoplastik İlaçlar • A. Sitotoksik İlaçlar • 1. Alkilleyici İlaçlar • 2. Antrasiklinler ve Diğer Sitotoksik Antibiyotikler • 3. Antimetabolitler • 4. Vinka Alkaloidleri ve Etopozid • 5. Platin Bileşikleri • 6. Taksanlar • 7. Protein Kinaz İnhibitörleri • 8. Topoizomeraz I İnhibitörleri • 9. Monoklonal Antikorlar • 10. Diğer Sitotoksik Antineoplastik İlaçlar • B. Hormonlar ve Hormon Antagonistleri • C. Kanser Tedavisinde Kullanılan Diğer Yaklaşımlar • Radyoizotoplar • İmmünoterapi • Biyolojik Yanıt Modifiye Ediciler ve Diğer İmmünoterapötikler • D. Antineoplastik İlaçların Uygulamalı Farmakolojisi • Antineoplastik kemoterapi • İlaç seçimi • Müstahzar Örnekleri •

I. KANSER KEMOTERAPİSİ İLE İLGİLİ TEMEL BİLGİ VE KAVRAMLAR

Kanser, gelişmiş ülkelerde kalp–damar hastalıklardan sonra ikinci sıklıkta görülen ölüm nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2002 yılı içinde, 1.3 milyon yeni kanser olgusunun görüleceği ve 550.000 kişinin de kanserden öleceği tahmin edilmiştir. Melanom-dışı cilt kanserleri hariç, yaşam boyu kanser olma olasılığı erkekte %43 ve kadında %38 olarak bildirilmektedir. Erkeklerde en sık görülen kanser türleri prostat, akciğer ve kolorektal kanser, kadında ise meme, kolorektal ve akciğer kanseridir. Kanserden ölüme bakıldığı zaman ise gerek erkek gerek kadın için akciğer kanseri birinci sırada yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan çalışmalarda, Türkiye'de yıllık kanser insidansının yaklaşık olarak yüzbinde 150 olduğu ve her yıl 90.000–100.000 dolayında yeni kanser olgusunun görüleceği bildirilmektedir (S.B. Kanser Savaş D. Başkanlığının 6.10.1993 gün ve 681 sayılı yazısı). Bu veriler kanserin bir halk sağlığı sorunu olduğunu açıkça göstermektedir.

Kansere karşı etkili ilaçların geliştirilmesi, cerrahi ve radyoterapi ile birlikte kanser tedavisinde medikal yaklaşımı da içeren **multimodal tedavi** yönteminin benimsenmesini sağlamıştır. Bugün, multimodal yaklaşım ile bazı kanser türlerinde şifa (eradikasyon), bazı türlerde ise anlamlı sağkalım avantajı sağlamak mümkün olmaktadır. Genel olarak bakıldığında, erişkin kanser hastalarında, 5 yıllık sağkalım 1960'lı yıllarda %39 iken, 1970'de %43, 1980'de %50 ve 1990'larda ise %60'a ulaşmıştır. Çocukluk çağında bu oran, 1960–63 arasında %28 iken, 1986–1993 yılları arasında %70'i geçmiştir. Sağkalım oranlarında görülen artış, multimodal tedavi yaklaşımının özellikle de kanser kemoterapisinin gerek erişkin gerekse çocukluk çağı kanserlerinin tedavisine olan katkısının ne boyutta olduğunun bir göstergesidir (Tablo 36.1).

İnfeksiyon hastalıklarının, antimikrobiyal kemoterapötiklerle başarılı bir şekilde tedavi edilebilmeleri, malign neoplazilerde de kimyasal ajanların etkili olabileceği görüşüne ve bu yönde çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Öncelikle hayvan çalışmaları ve daha sonra da 1. Dünya Savaşı'nda kimyasal silah olarak kullanılan hardal gazının kemik iliğini baskıladığının gözlemlenmesi, klinikte hematolojik malignitelerde azot hardalının (nitrogen mus-

TABLO 36.1
Antineoplastik kemoterapinin kür (tam şifa) oluşturmak veya sağkalımı önemli ölçüde uzatmak suretiyle belirgin şekilde başarılı olduğu durumlar, başarı yüzdeleri ve 5 yıllık sağkalım oranları (Spiegel ve Muggia, 1983, Chabner, 1990, Salmon ve Bertino, 1997, Taub, 1998 ve Ries 2007'ye göre)

A. Kemoterapi ile tam şifa oluşturulan neoplazmalar	Tam Şifa (Yüzde)
Koryokarsinoma (jestasyonel)*	90 <
Wilms tümörü	90
Testis karsinoması (evre III)	75 ≤
Hodgkin lenfoma (evre III veya IV)	50 ≤
Hodgkin lenfoma (çocukta)	70 <
Burkitt lenfoma (çocukta)	60
Akut lenfoblastik lösemi (çocukta)	75 ≤
Hodgkin–dışı lenfoma (çocukta)	70 ≤
Hodgkin-dışı lenfoma (erişkin)**	40
Nöroblastoma (çocukta)	60 <
Kemik tümörleri (çocukta)	60
Beyin tümörleri (çocukta)	55 <
Çocukluk sarkomları	50 ≤
Akut lenfoblastik lösemi (erişkinde)	30 <
Akut promyelositik lösemi	30 <
Akut myeloid lösemi	20-40
Ewing sarkomu	30
Over kanseri*	10-20
Mesane kanseri*	5 <
Küçük hücreli akeiğer kanseri (yaygın)	5 >
Mide kanseri	5 <

* İleri evre
** Lenfoma türü ve evresine göre değişmek üzere

B. Kemoterapi ile sağkalım süresi uzatılan metastatik neoplazmalar	Bu şekilde yararlananlar (Yüzde)
Hodgkin-dışı lenfoma (erişkinde)	60-80
Kronik granülositik lösemi (yaşam süresini uzatan "imatinibdir, kemoterapi değil)	90
Meme kanseri	75
Mültipl myeloma	50
Baş ve boyun kanseri	50

C. Bazı kanser türlerinde 5 yıllık sağkalım oranları (1996-2003)

Tür	Tümevreler (yüzde)
Meme	88.6 (erken evre hastalık için)
Kolon&rektum	64 (erken evre hastalık için)
Testis	95.4 (lokal ve rejyonel hastalık için)
Over	44.9 (evre III hastalıkta)
Mide	24.3 (evre III hastalıkta)
Pankreas	5
Özefagus	15.6 (rejyonel hastalıkta)
Akciğer	15

tard) kullanıma girmesini sağlamıştır. Antineoplastik kemoterapinin ana ilkesi **hastanın veya konağın sağlıklı hücrelerine zarar vermeksizin tümörün büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya mümkünse onları yok etmektir.** Ancak, sağlıklı doku ve tümör dokusu arasındaki benzerlikler antineoplastik ilaçların seçiciliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Bugün kanser kemoterapisinde kullanılan antineoplastik ilaçların çoğu, gerek tümörü gerekse barsak epiteli, kıl follikülleri, kemik iliği kök hücreleri gibi proliferatif indeksi yüksek olan sağlıklı dokuları etkiler. Hücre proliferasyonunun belirgin olmadığı karaciğer, böbrek ve sinir dokusunda da toksisiteye yol açabilen kemoterapötiklerin varlığı bilinmektedir. Bu ilaçların **mutajenik, teratojenik ve karsinojenik** etkileri de söz konusudur. Antineoplastik kemoterapötiklerin bir kısmı, antitümöral etkilerinden bağımsız olarak, farklı klinik durumlarda immünosüpresif olarak da kullanılır (bkz. 37. Konu).

Antineoplastik ilaçların **terapötik indeksleri,** antimikrobiyal ilaçlara göre oldukça düşüktür ve yan etkileri fazladır. Kanser kemoterapisinin planlanması ve uygulaması, tümörün türü, hastalığın evresi, hastanın durumu gibi faktörler dikkate alınarak ve bir medikal onkolog tarafından yapılmalıdır.

Antineoplastik kemoterapide ilaçların etkinliğini kısıtlayan faktörler

Antineoplastik ilaçların çoğu sitotoksik etkileriyle malign hücrelerin büyüme ve çoğalmalarını önler ve onların ölümüne yol açarlar. Kanser kemoterapisinin şifa sağladığı bazı yaygın tümörler olmakla beraber, çoğu zaman metastatik hastalık durumlarında şifa (eradikasyon) anlamında başarı sağlamak mümkün olmamaktadır (Tablo 36.1). Bunun önemli bir nedeni, bazı faktörlerin ilacın tümör hücresi üzerindeki etkinliğini kısıtlamasıdır. Bu faktörler aşağıda belirtilmiştir.

A. Tümör biyolojisi veya tümör-ilaç etkileşmesi ile ilgili faktörler

1. İlaçla hücrelerin öldürülmesi: Fare çalışmalarında, belirli bir süre ve dozda uygulanan **döneme özgü olmayan** sitotoksik bir kanser ilacının, tümörde sabit sayıda hücreyi değil, sabit bir oranı öldürdüğü ve bu oranın mutlak hücre sayısından bağımsız olduğunu öne süren **fraksiyonel hücre öldürme varsayımı** tanımlanmıştır. Sözkonusu varsayıma göre, ilaç uygulamasından sonra malign hücre sayısında gözlenen azalma **üssel** (eksponansiyel) niteliktedir. Üssel azalma, antineoplastik ilaçların sikluslar halinde tekrarlanmasını ve kombine olarak kullanılmalarını gerektiren nedenlerden biridir. Ancak, tedavi aralıklarında tümör kitlesinin proliferasyonu da dikkate alındığında hücrelerin tümünün ilaçla ortadan kaldırılmasının mümkün olmadığı anlaşılabilir. İnsan tümörlerine bakıldığında, tümör dokusunun **heterojenliği** bu varsayımın geçerliliğini kısıtlamaktadır. Tümör heterojenliğinde, özellikle ilaç direnci gösteren klonlar, tek başına tedavi başarısını azaltan bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Metotreksat gibi **döneme-özgü olan** antineoplastik ilaçların uygulanmasından sonra ise, malign hücre sayısında **plato tipi azalma** olur. Bu tür antineoplastik ilaçlar, uygulandıkları anda sadece **belirli bir dönemde,** örneğin S döneminde olan hücreleri öldürürler. Hücre siklusunun diğer dönemlerinde olan hücreler üzerine etkileri yoktur.

Antimikrobiyal kemoterapötikler de benzer kinetikler üzerinden etki gösterirlerken, antineoplastiklerin daha az seçicilik göstermeleri ve etkin dozlarda uygulanamamaları ile immün sistemin bir infeksiyon hastalığına karşı gösterdiği başarılı savaşı bir tümöre karşı yapamaması iki tedavi yaklaşımı arasında ortaya çıkan başarı farkına yol açmaktadır.

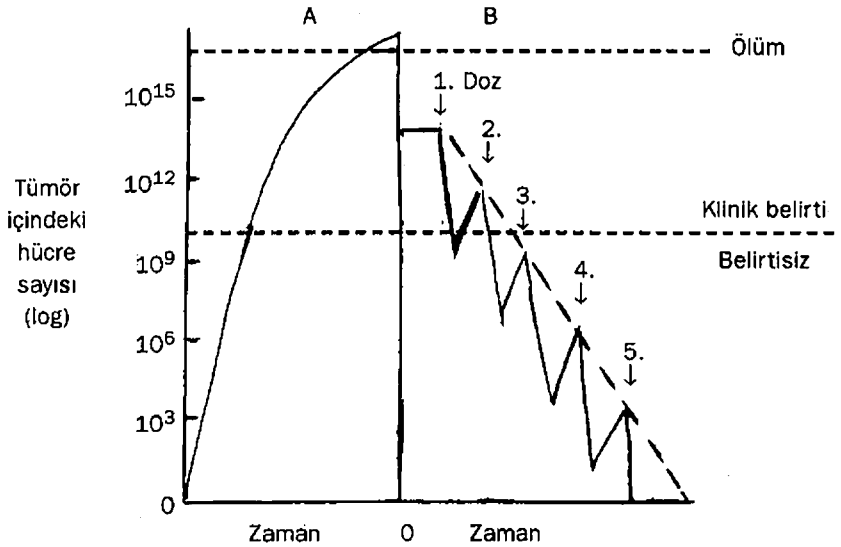
2. Antineoplastik ilaçların hücre siklusunun dönemine özgü olup olmaması: Antineoplastik ilaçlar, etkinliklerine göre iki gruba ayrılır. Bazı ilaçlar çoğalmakta olan hücrelerde ve hücre siklusunun bir döneminde etki gösterirler. Bunlara **döneme-özgü ilaçlar** adı verilir. Bu tür ilaçlar DNA sentezi, DNA'nın transkripsiyonu ve mitoz iğciği oluşumu gibi hücre çoğalması ile ilgili dinamik süreçlere etkilidirler. Diğer ilaçlar ise hücre ister istirahat halinde olsun, isterse bölünme dönemlerinden geçiyor olsun, doğrudan DNA hasarı oluşturarak öldürücü etki gösterirler. Bunlara da **döneme özgü-olmayan ilaçlar** adı verilir. Direkt öldürücü etkisi olmayan **hormonal ilaçlar,** döneme özgü ilaçlar olup hormon reseptörü taşıyan hücrelerde G_1/S geçişini bloke ederler.

3. Tümörün proliferasyon hızı: Tümör proliferasyon hızının göstergeleri, **çoğalma fraksiyonu** veya **iki katına çıkma süresi ("doubling time")** olarak tanımlanır. Çoğalma fraksiyonu, tümör kitlesi içinde bölünme halindeki hücrelerin sayısının, toplam hücre sayısına oranını, iki katına çıkma süresi ise tümör kitlesinin hacim veya hücre sayısı olarak iki katına çıkması için geçen süreyi tanımlar. Tümörün iki katına çıkma süresi 7 gün ile birkaç sene arasında değişir. Örneğin akut lösemi, yüksek dereceli lenfomalar, koryokarsinoma, testis kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi tümörlerde bu süre kısayken kolorektal, mide, küçük hücreli-dışı akciğer kanseri, prostat kanserinin bazı türleri ve cilt kanserleri gibi tümörlerde oldukça uzundur. İkinci gruba giren kanserlerde, tümör hücrelerinin hücre siklusları çok uzun ve hücre topluluğunun da önemli bir kısmının siklusun G_0 fazında olduğu bilinmektedir. Hızlı çoğalan tümörler antineoplastik ilaçların çoğuna, özellikle antimetabolitlere ve antineoplastik antibiyotiklere karşı yavaş çoğalanlara göre daha duyarlıdırlar.

Deneysel tümör modellerinde tümör içindeki kanser hücresi sayısının logaritmasının zamana göre seyrini gösteren eğriye **Gompertz eğrisi** denilir. Bu eğri lineer değil, hiperboliktir (Şekil 36.1). Gompertz yaklaşımına dayanan modele göre tümörün çoğalma fraksiyonu sabit olmayıp zaman içinde üssel olarak azalır ve bu durum büyük tümör kitlelerinin kemoterapiye duyarlılığının az olabileceği görüşünü destekler. Buna karşılık tümör kitlesinin küçük olduğu dönemde, antineoplastik ilaçlara olan duyarlılık daha belirgindir. Bir tümörün klinik olarak saptanabilir hale gelmesi için geçen sürede o tümörün çoğalma hızının belirgin derecede azalmış olduğu ve neovaskülarizasyon ile birlikte metastaz olasılığının arttığını akılda tutmak gerekir.

Bu kavramlar iki tedavi yaklaşımının temelini oluşturur: **(i)** Bir tümörün lokal tedavisinin ardından mikrometastatik hastalığa yönelik olarak **adjuvant* kemoterapi** uygulaması ve **(ii)** Tümör kitlesinin cerrahi olarak azaltıl-

* Fransızca acuvan veya İngilizceye benzetilerek adjuvant diye okunur.



Şekil 36.1.A. Tedavi edilmeyen bir kanser olgusunda tümör içindeki kanser hücre sayısının (logaritmik), zamana göre seyrini gösteren hiperbolik Gompertz eğrisi. **B.** Döneme-özgü olmayan sitotoksik bir ilacın 5 doz uygulanması ile hücre sayısında fraksiyonel azalma (oklar dozların verildiği zamanı gösterir). Doza nisbetle belirli bir andaki (şekilde dozdan hemen önceki) kalan hücre sayısının (logaritmik), zamana göre azalmasının (kesik çizgi) lineer olduğuna dikkat ediniz.

ması **"debulking"**. Her iki durumda da tedavi sonunda kalan (rezidüel) mikroskopik veya makroskopik tümörde çoğalma fraksiyonu artacak ve kemoterapötiklerin etkinliği belirgin olacaktır.

B. İlacın farmakokinetiği ve farmakolojisi: Antineoplastik **ilacın tümör dokusu içindeki konsantrasyonu,** onun farmakokinetik özelliklerine ve veriliş yoluna bağlıdır. Örneğin kemoterapötiklerin çoğu kan-beyin engelini aşarak santral sinir sistemine (SSS) geçemezler, kan-beyin engelini geçebilen ilaçlar arasında nitrozoüreler, prokarbazin ve epipodofilotoksin türevleri sayılabilir. Bu özellik nedeniyle, akut lenfoblastik lösemide SSS nükslerinin önlenmesi için metotreksatın intratekal yolla uygulanması gerekir. Yüzeyel mesane kanserinin tedavisi için BCG aşısı, interferon veya bazı sitotoksik ilaçlar doğrudan mesane boşluğuna verilir. Tümör dokusunda ilaç konsantrasyonunu arttırmak amacıyla organ veya ekstremite perfüzyonu yöntemi uygulanabilir. Bazı tümörlerde etkin hücre-içi ilaç düzeyini elde edebilmek için yüksek doz uygulamaları gerekebilir. Örneğin akut lenfoblastik lösemide metotreksatın yüksek dozlarda verilmesi, hücre içinde uzun zincirli poliglutamatların oluşmasını arttırarak tedavinin etkin olmasını sağlar. Yüksek doz metotreksat uygulaması ilacın kan-beyin engelini yeterli miktarda geçmesini de sağlar.

Antineoplastik ilaçların **doz-yamt eğrisi** ve **doz-toksik yanıt eğrisi** genellikle lineerdir ve **terapötik pencere** dardır. Bu özellikler ilaç dozlarının hastanın vücut yüzey alanına göre ayarlanmasını gerektirir. Terapötik etki, tek doz uygulama sonrasında elde edilen doruk konsantrasyondan (C_{maks}) ziyade, eğri altında kalan alana (EAA/AUC) bağlıdır. Toksik etki ise çoğu zaman doruk konsantrasyonuna bağlıdır. Bu nedenle kemoterapötiklerin türüne göre devamlı i.v. infüzyon, i.v. bolus injeksiyon veya ağız yolu (p.o.) gibi farklı yollardan verilmesi daha güçlü etki ve daha az toksisiteyi sağlayabilir.

Terapötik etkinliğin artırılmasını kısıtlayan önemli bir faktör toksisitedir. **Doz kısıtlayıcı yan tesir**, antineoplastik ilaçların daha yüksek doz ve/veya daha sık kullanılmasını engelleyen yan tesirler olarak tanımlanır. En önemli doz kısıtlayıcı toksisitelerden biri **miyelotoksisite** (kemik iliği toksisitesi)'dir. Hormonlar, vinkristin, bleomisin, asparajinaz ve sisplatin hariç, antineoplastik ilaçların çoğu miyelotoksiktir. Metotreksat, fluorourasil, daktinomisin, doksorubisin için doz kısıtlayıcı yan tesirler arasında **mukozitis**, bleomisin için **pnömonitis** ve **akciğer fibrozisi,** doksorubisin ve daunorubisin için **kardiyomyopati**, vinkristin için **periferik nöropati**, sisplatin içinse **nefrotoksik etki** sayılabilir.

Antineoplastik ilaçların doz kısıtlayıcı yan tesirlerini azaltarak, **yüksek doz kemoterapi** uygulanmasına olanak veren yöntemler mevcuttur. Yüksek doz kemoterapiye olanak veren **başlıca yaklaşımlar** şu şekilde özetlenebilir: **(i)** İlaçla birlikte, antineoplastik etkinliği değiştirmeden toksisiteyi azaltacak bir **antidot** verilmesi: Yüksek doz metotreksatın folinik asitle birlikte verilmesi gibi. **(ii)** İlacın tümörün yerleştiği bölgeye **lokal olarak** yüksek konsantrasyonda verilmesi: Karaciğer tümörlerinde hepatik arter perfüzyonu, ekstremite tümörlerinde o bölgenin arterleri kullanılarak yapılan ekstremite perfüzyonu, periton ya da plevra boşluğuna yayılmış tümörlerde intraperitoneal veya intraplevral kemoterapi ve solid tümörlerde intralezyonel injeksiyon gibi. **(iii) Hematopoietik büyüme faktörleri**: Birçok antineoplastik ilaç için doz kısıtlayıcı yan tesir olan miyelotoksisiteye karşı filgrastim (granulosit koloni stimüle edici faktör, G-CSF), lenograstim (glikozillenmiş G-CSF) ve pegfilgrastim (pegillenmiş metionil G-CSF) kullanılmaktadır. Bunlar özellikle nötropeni oluşturması beklenen kemoterapi protokollerinin ardından, bazı kurallar çerçevesinde, tedavi bitiminden 24-48 saat sonra hastalara uygulanmaktadır. Bu uygulama nötropeni derinliğini ve süresini azaltabilir ve kemoterapinin geciktirilmeksizin planlanan süreler içinde yapılmasını sağlayabilir. **(iv)** Yüksek doz kemoterapi ve **kök hücre nakli**: Kemoterapiye duyarlılığını koruyan relaps lenfomalarda ve başka tümörlerde uzun süreli hastalıksız yaşam sağlayacak bir tedavi yöntemi olarak yüksek doz kemoterapi ve **otolog kök hücre nakli** önerilen bir yöntemdir. Burada amaç, kemoterapötiklerin miyelotoksik etkilerini en aza indirmektir. **Allojeneik** kök hücre nakli ise yüksek doz tedavi uygulamasından ziyade, bir tür immünoterapi özelliği taşımakta ve o bağlamda kullanılmaktadır. Halen pek çok tümör türünü içeren yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakli çalışmaları mevcuttur. **(v) Hedefe yönlendirilmiş ilaç veriş sistemleri** (targeted drug delivery systems): Antineoplastik ilacı özgül monoklonal antikora bağlayarak veya ilaç solüsyonunu yalın ya da özgül antikor bağlanmış lipozomlar içine hapsederek hedefe yönlendirme, bu sistemlerin halen üzerinde en fazla çalışanlarıdır.

Ayrıca aynı amaçla antineoplastik ilaçların, daha az toksik olan ve bu nedenle daha yüksek dozda verilebilen analoglarının bulunması için yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

C. İlaç direnci (rezistans): Antineoplastik ilacın terapötik etkinliğini kısıtlayan önemli bir faktör ilaç direncidir. Bazı tümörler kemoterapiye hiç yanıt vermez, bu durum **birincil (primer) direnç** olarak adlandırılır. Kemoterapi sırasında da ilaç direnci gelişebilir; buna **ikincil (sekonder) direnç** adı verilir. Kemoterapiye duyarlı olduğu bilinen kanser türleri için **etkinlik spektrumu,** tümörün duyarlı olduğu ilaç grubu şeklinde tarif edilebilir.

Tümörün heterojenliği, kemoterapiye duyarlı hücrelerin ölmesi sonucu bir tür ayıklamaya (seleksiyona) yol açarak sonuçta kazanılmış ilaç direnci gösteren bir tümörün ortaya çıkmasına yol açar. İlaç direncinin gelişimini engellemek için o tümörde tek başına etkili, fakat etki mekanizması ve yan etki profili farklı ilaçlar kombinasyonlar halinde kullanılır. Tek ilaç kullanmak zorunluluğu varsa ilacın yeterli doz ve süre verilmesine dikkat edilmelidir.

Antineoplastik ilaçlara karşı gelişen dirençte **şu mekanizmalar rol oynamaktadır: (i)** Malign hücre tarafından ilacın hücre içine alımının (uptake'inin) azalması. **(ii)** Hedef enzimin üretiminin artması veya ilaca afinitesinin azalması. Örneğin metotreksat direnci, dihidrofolat redüktaz enzimini kodlayan genin amplifikasyonu ve bu enzimi sentez ettiren mRNA'yı daha fazla üretmesi ile açıklanmaktadır. **(iii)** İlacın etkin metabolitine biyoaktivasyonunun azalması. **(iv)** İlacın inaktivasyonunun hızlanması. **(v)** İlacın DNA molekülü üzerinde yaptığı lezyonun onarımının hızlanması. **(vi)** Purin ve pirimidin biyosentezinde yedek yolakların aktivasyonu veya normal yolaktaki enzimlerin üretiminin artması. **(vii)** Bazı ilaçların tümör hücresinden enerjiye bağımlı bir şekilde dışarıya atılmasını sağlayan (dışa-atım/effluks) pompa proteini olan **P-glikoprotein (P-gp)** üretiminin artması ve diğer **çoklu-ilaç direnci (multiple drug resistance, MDR)** proteinlerinin sentezinin artması. **(viii) Topoizomeraz II enzimi** üzerinden gelişen direnç. **(ix)** Hücre içinde **glutatyon** üretiminin ve **glutatyon-S-transferaz** enziminin indüklenmesi. **(x)** Çeşitli mekanizmalarla hücrenin **apoptoza eğiliminin azalması.**

Anjiojenez, diğer adıyla neovaskülarizasyon, tümör gelişiminin en erken basamaklarından itibaren meydana gelmeye başlar. Bazı durumlarda özellikle hızla büyüyen tümörlerde vaskülarizasyon yetersiz kalabilir ve bu tümörlerde nekroz gelişebilir. Bu durum ilacın tümör kitlesinin merkez kısmına ulaşma olasılığını azaltır. Ayrıca bu kısımdaki hipoksi bazı antineoplastik ilaçların etkinliğini azaltır. Bu olaylar da direnç gelişmesinde rol oynarlar. Nitekim anjiojenezi inhibe eden bevasizumab, sunitib ve sorafenib gibi ilaçlar tümörü yok ederler.

D. Hasta ilê ilgili faktörler:

1. Hastanın genel durumu: Günlük aktivitesini sürdürebilen hastalarda kemoterapinin başarılı olma olasılığının daha yüksek ve yan etki gelişme olasılığının daha düşük olduğu bilinmektedir. Hastaların performansları **ECOG** veya **Karnofsky** performans skalalarına göre değerlendirilir. Örneğin Karnofsky performans skalasında hastalar, %100 -tamamen normal ile %0 –ölüm arasında % 10'luk fark gösteren basamaklarla değerlendirilirler. **Düşük performans skoru,** tedavi başarısını olumsuz yönde etkileyen bir faktördür.

2. Hastanın immünitesi: Bazı neoplaziler, örneğin lenfomalar immünsüpresyona yol açarlar. Ayrıca tedavi amacıyla verilen antineoplastik kemoterapötikler de immün yanıtın baskılanmasına yol açarlar (bkz. 37. Konu). Her iki koşulda da kemoterapi uygulamalarında çeşitli nedenlerle aksama veya zorluklar ortaya çıkabilmektedir.

3. Hastanın daha önceden kemoterapi ve/veya radyoterapi almış olması: Hastanın daha önceden kemoterapi almış olması daha sonraki uygulamalarda kemik iliği rezervinin azalmasına ve toksisitesinin artmasına yol açabilir. Bazı ilaçlar ise kümülatif kemik iliği veya kardiyak ya da renal toksisiteye neden olurlar. Özellikle kemoterapiyle şifa olasılığı olan tümörlerde başlangıçta uygulanacak tedavinin, **optimum doz yoğunluğunda ve aralığında** olması önem taşır. Küratif amaçla kemoterapi verirken ortaya çıkabilecek hematolojik yan tesirlere karşı eritrosit, trombosit ve daha az oranda lökosit transfüzyonu, hematopoietik büyüme faktörü kullanımı, antimikrobik kemoprofilaksi ve hiperalimantasyon gibi **destekleyici önlemlerin** alınması gerekebilir. Kemoterapinin küratif olma olasılığının düşük olduğu tümörlerde yaklaşım, uygulamanın palyatif sınırlarda kalması ve komplikasyonlar ortaya çıktığında veya komplikasyon olasılığının yüksek olduğu durumlarda kemoterapötiklerin dozlarının uygun şekilde azaltılmasıdır. Daha önceden radyoterapi almış olan olgularda ışına maruz kalan alanların, örneğin pelvik ışınlamada kemik iliğinin, mediastinal ışınlamada kalbin, SSS ışınlamasında beyinin sonradan yapılacak tedavilere duyarlılığının artacağı dikkate alınmalıdır.

4. Diğer faktörler: Bunlar arasında hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı, organların durumu ve kansere eşlik eden diğer hastalıklar bulunur. Yaşla ilacın terapötik etkinliğinin azalabileceği ve toksik etkilere duyarlığın artabileceği bildirilmektedir. Uygulanan ilacın metabolize olduğu ve itrah edildiği organların tedavi öncesinde değerlendirilmesi önem taşır. Bazı organ yetmezliklerinde özel bir ilacın uygulanması kontrindike olabileceği gibi, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişmeler doz azaltılmasının veya ilacın verilmemesinin gerekmesine yol açabilir.

Hücre bölünmesi ile ilgili olaylar, hücre siklusu ve hücre ölümü

Antineoplastik ilaçların ortak özelliği, hemen hepsinin hücre bölünmesini ve dolayısıyla çoğalmasını inhibe etmeleridir. Bu nedenle ilaçların etki mekanizmalarının ve kullanılış şekilleriyle ilgili ana kavramların anlaşılabilmesi için hücre çoğalması (bölünmesi veya replikasyonu) ile ilgili olayların, hücre siklusu dönemlerinin ve apoptoz dahil hücre ölümü şekillerinin bilinmesi gerekir.

Hücre siklusu: Bir hücrenin bölünerek iki yeni (kız) hücre oluşturması birbirini izleyen 4 dönemden (fazdan) oluşan bir döngüden (siklustan) geçmek suretiyle olur. Bunlar G_1, S, G_2 ve M (mitoz) dönemi olarak adlandırılır. Arada istirahat (G_0) dönemi olabilir.

Nöronlar ve çizgili kas hücreleri gibi bazı normal hücrelerde istirahat dönemi bu hücreler mitozla oluştuktan sonra hücre ömrü boyunca devam eder. Kemik iliği ve mide-barsak epitel tabakası ve testisteki jerm hücreleri gibi hızlı çoğalan az sayıdaki normal hücre türleri ile genellikle hızlı çoğalan tümör hücrelerinde arada istirahat dönemi olmadan sürekli çoğalma (bölünme) olur.

(i) G_1 (DNA sentezine hazırlık) dönemi: S dönemine hazırlık olmak üzere, DNA ipliği (zinciri) sentezi ve kro-

mozom oluşması için gerekli yapıtaşları olan enzimlerin, (DNA polimeraz, timidin kinaz, dihidrofolat redüktaz gibi), nükleotidlerin ve histonların sentezinin yapıldığı dönemdir. Tümör tipleri arasında süresi en fazla değişkenlik gösteren dönemdir. Tümör hücresinin çoğalma hızını belirler. Yavaş çoğalan bazı tümörlerde tümör hücresi mitozdan sonra istirahat (G_0) dönemine girer.

Tümörlerde olsun, tümör-dışı normal hücrelerde olsun G_0'daki bir hücrenin G_1 dönemine sokulması çeşitli uyarılarla yapılır. Bunlardan en önemlisi dokuda mevcut çeşitli **büyüme faktörlerinin** (BF'lerin) yaptığı kimyasal uyarılardır. BF'lerin başlıcaları, epidermal büyüme faktörü (EBF/EGF, epidermal growth factor), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF/VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FBF/FGF), ve trombositten (platelet)-türeyen büyüme faktörü (TTBF/PDGF). BF'ler kinazlarla-ilişkili membran reseptörlerini (bkz. 9. Konu) ve membrandaki diğer reseptörlere kenetli (Ras proteini gibi) "mitojenle aktive edilen protein kinaz" (MAP kinaz) sistemini (Şekil 36.7) uyararak ilgili genlerin transkripsiyonunu ve buna bağlı olarak yapıtaşı moleküllerin sentezini artırmak suretiyle hücrelerin çoğalmasını hızlandırırlar.

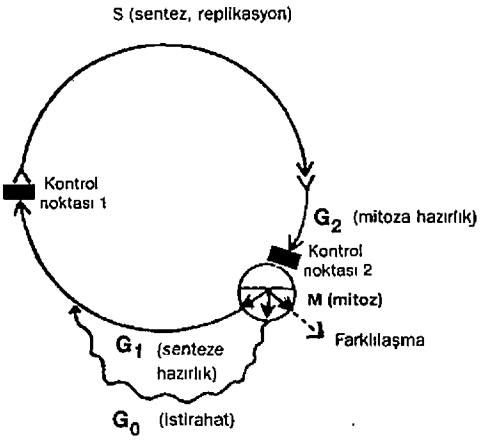
Normal hücrelerin istirahat fazından G_1 dönemine geçişinin önemli bir örneği, doku zedelenmesi sonucu BF'lerin sentezinin artmasıyla başlatılan doku onarımı olayıdır.

(ii) DNA sentezi veya replikasyon dönemi (S dönemi): DNA çift-ipliği ("double strand") açılarak herbir ipliğin oluşturduğu kalıba göre yeni birer DNA zinciri sentez edilir. Bu dönem genellikle 4-24 saat sürer.

(iii) Mitoza hazırlık dönemi (G_2 dönemi): Özel mRNA'ların ve bunlara uyan proteinlerin sentez edilip mitoz iğciğinin oluştuğu dönemdir. Gerek normal ve gerek tümör hücrelerinde yaklaşık 2 saat sürer.

(iv) Mitoz dönemi (M dönemi): S döneminde iki kopya çift-sarmal ("double helix") DNA ipliği içerir hale gelen hücrelerin bu kopyaların herbirinin paylaşımının meydana geldiği mitoz olayı ile iki kız hücreye bölünmesi dönemidir. Mitoz olayının kendisi 6 basamakta oluşur ve yaklaşık 1 saat sürer.

Hücre siklusunun pozitif ve negatif düzenleyicileri: Yukarıda büyüme faktörleri ve onlara ait reseptörlerin G_0'dan G_1'e geçişin başlatılmasındaki rolünden söz edilmişti. Bu faktörler, sadece G_0'dan G_1'e geçişte değil, daha sonraki dönemlere geçişin başlatılmasında ve sürdürülmesinde de rol oynayan ve **"pozitif hücre siklusu düzenleyicileri"** (PHSD) denilen biyolojik sistemi aktive ederler ve kontrol altında tutarlar. Hücre bölünmesini, hızlandırma yönünde uyaran PHSD sisteminin aracı molekülleri, **siklinler** ve **sikline bağımlı kinazlar** (sbk'ler/cdks, cyclin-dependent kinases) adı verilen iki protein familyasını oluşturan proteinlerdir (Rang ve diğ., 2007). Daha sonra polo-benzeri kinazların (Pbk'lerin/Plks, Polo-like kinases) da hücre siklusunda önemli rol oynadıkları bulunmuştur. Hücre siklusunun bir döneminden diğerine geçiş bu moleküller aracılığı ile gerçekleştirilir. Siklinler sbk'lere bağlanarak onları uyarırlar ve onların hücre siklusunun yürütülmesinde rol oynayan substrat moleküllerini fosforile ederek aktive etmesini (bazılarını da inhibe etmesini) sağlarlar. (Şekil 36.3)



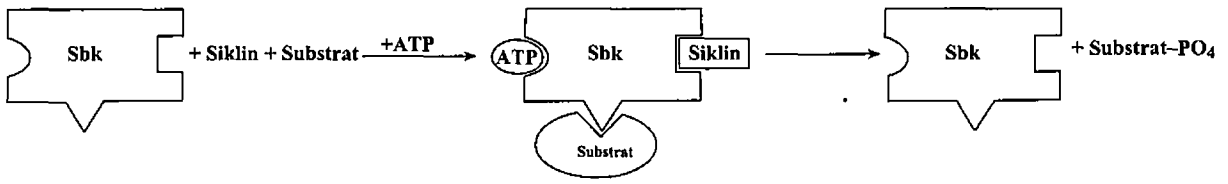
Şekil 36.2. Hücre proliferasyonunun dönemleri (hücre siklusu) ve kontrol noktaları.

Siklinlerin başlıca 8 grubu vardır ve bunlardan hücre siklusunun kontrolunda önemli rol oynayanlar siklin A, B, D ve E'dir. Her bir siklin, kendine özgül bir veya iki sbk molekülünü etkiler, örneğin sbk 1 ve 2, siklin A tarafından ve sbk 4 ve 6, siklin D tarafından uyarılır. Siklinler sbk'lerle birleşip onları aktive ettikten sonra hücre içinde yok edilirler; "bir kezlik kullanım" için üretilmişlerdir.

Hücre siklusunu bölünmeyi yavaşlatma veya durdurma yönünde etkileyen **"hücre siklusu negatif düzenleyicileri"** (HSND'ler) de vardır. Bu sistemi oluşturan aracı moleküllerin önemli bir bölümü, sbk moleküllerine bağlanmak suretiyle onları inhibe eden **sbk inhibitörleri**'dir (p21, p27 ve p57 proteinleri gibi). Diğer bir bölümü ise **kinaz inhibitörü proteinler** (ink'ler)'dir (p15, p16 ve p19 gibi).

İnhibitör proteinlerin hücre siklusu üzerindeki baskılayıcı etkilerini özellikle iki yerde yaptığı ileri sürülmüştür. Bu yerler G_1 dönemi ile S dönemi ve G_2 dönemi ile M dönemi arasında yer alırlar ve ilkine *kontrol noktası 1* (checkpoint 1) ve ikinciye *kontrol noktası 2* adı verilir. Önemli bir negatif düzenleyici yani bölünmeyi inhibe edici gen olan p53 geni, sentezini sağladığı p21 proteini aracılığı ile kontrol noktası 1'de inhibisyonu gerçekleştirir.

Yukarıda sayılan inhibitör protein türlerinin dışında kalan Rb proteini, G_1 döneminden, S dönemine geçişi, kontrol noktası 1'de bloke ederek bölünmeyi durdurur. Bu işlevini, S döneminde, görev alan enzimlerin sentezi için gerekecek olan siklin E ve A'yı kodlayan genin ekspresyo-



Şekil 36.3. Siklinler tarafından, sikline-bağımlı kinazların (sbk) aktivasyonu ile substrat fosforilasyonu (Son reaksiyondan sırasında siklin molekülü yok olur.)

nundan sorumlu "E2F transkripsiyon faktörü"ne bağlanıp onu bloke ederek yapar.

Hücre bölünmesine eşlik eden diğer olaylar: Hücre bölünmesi sırasında hücre ile içinde bulunduğu **dokunun matriksi** (hücre-dışı temel madde) ve hücreden salgılanan **matriks metaloproteinazları** arasındaki etkileşme, bölünmenin kolaylaştırılması ve ortaya çıkan yeni hücrelere yer açılması bakımından önemlidir. Hücre-dışı matriksi oluşturan **ana maddeler** proteoglikanlar, kollajenler ve yapıştırıcı (adhesive) proteinler olan fibronektin molekülleridir. Matriksi yapan bu yapı taşları ve onları yıkan metaloproteinazlar, hücreler tarafından **büyüme faktörlerinin** uyarıcı etkisi altında sentez edilerek ekstraselüler aralığa salgılanır. Dokudaki hücrelerin membranı üzerine yerleşmiş α ve β alt-birimlerinden oluşan **integrin** adı verilen transmembranal reseptörler ile matriks içindeki **fibronektin** molekülleri arasındaki etkileşme yukarıda açıklanan hücre-matriks etkileşmesi olayının moleküler temelini oluşturur.

Matriks içindeki hücrelerin membranı üzerinde bulunan **büyüme faktörü reseptörlerinin** ve **integrin reseptörlerinin** aktivasyonu, bu reseptörlerin yanıbaşında olan adaptör proteinleri (AP'leri) ve fokal adezyon (yapışma) kinazını aktive ederek hücre içinde kinaz kaskadını (yolağını) uyarır. Büyüme faktörü ve integrin yolakları arasında karşılıklı iletişim kurma ("crosstalk") şeklinde etkileşme ilişkisi vardır. Bu iki transdükleme yolağının aktivasyonu sonucu çekirdeğe iletilen sinyal ile erken yanıt ve sonra geciktirilmiş yanıt genleri aktive edilir. Geciktirilmiş yanıt genleri hücre siklusunun "pozitif düzenleyici ve negatif düzenleyici"lerinin ekspresyonunu kontrol eden genlerdir. Matriksi oluşturan proteinlerin ve matriksi yıkan metaloproteinazların ekpresyonunda büyüme faktörleri yanında **interlökinler** de rol oynarlar. Büyüme faktörleri bir taraftan dokudaki yerel hücrelerde hücre siklusunu başlatırken, öte yandan hücrelerden inaktif metaloproteinaz prekürsörlerinin ortama salgılanmasına ve onların aktif şekle dönüşmesine neden olurlar. Metaloproteinazlar da doku hücrelerinden, kendilerini salgılatan büyüme faktörlerinin salgılanmasını artırır. Metaloproteinazların etkisi doku **metaloproteinaz inhibitörleri** (TIMP, tissue inhibitors of metalloproteinases) tarafından baskı altında tutulur.

Metaloproteinazlar ve onların yaptığı matriks yıkımı, tümörler bağlamında tümörün büyümesi, dokuyu istila etmesi ve metastazta ve ayrıca romatoid artrit ve osteoartrit gibi dejeneratif hastalıklardaki doku yıkımında rol oynarlar.

Dokuda tümör gelişmesine eşlik eden diğer bir olay **anjiojenez** (damar oluşumu)'dur. Tümör hücresi bölünerek çoğalırken içinde bulunduğu dokuda mevcut küçük kan damarlarından, başta vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF/VEGF) olmak üzere çeşitli büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin uyarıcı etkisi altında yeni kapilerler oluşur. VEBF'nin anjiojenez yapmasında:

(i) başlangıçta nitrik oksid oluşumunun neden olduğu vazodilatasyon, (ii) damar bazal membranının (basement membrane) üretimi artan metaloproteinazlar tarafından yıkımı, (iii) endotel hücrelerinin yer değiştirmesi (migrasyonu) sonucu kapiler tomurcuklarının oluşması ve bu tomurcuklar içinde lumen meydana gelmesi ve (iv) daha sonra yeni kapilerler etrafında, bölünmesi artan fibroblastlar tarafından destekleyici matriks oluşması rol oynar.

Tümör hücrelerinin çoğalmasında rol oynayan diğer bir mekanizmada hücrelerde mevcut **apoptoz yapıcı (apoptotik) ve apoptozu önleyici (antiapeptotik) sistemler arasındaki dengenin** bozulmasıdır.

Apoptoz, hücreler içinde mevcut genetik olarak programlanmış ardışık biyokimyasal olaylar dizisinin uyarılması sonucu hücrenin kendisini yok etmesi (hücre intiharı) olayıdır. Vücutta zedelenmiş hücrelerin, düzensiz bir şekilde parçalanması ve açığa çıkan ürünlerin bir iltihap reaksiyonunu başlatması şeklinde gelişen diğer bir hücre yok olması olayı olan **nekroz**'dan ayırt edilmelidir. Apoptozda hücre parçalanmadığı, kendi membranı içinde yok olup içindeki iltihap tetikleyicisi komponentleri etrafa saçılmadığı için apoptoza iltihabi reaksiyon eşlik etmez.

Apoptoz, hücre içinde ölümle sonuçlanan **iki ölüm yolağının** aktive edilmesi ile oluşur: **(i) Ölüm reseptörü yolağı:** Ölüm reseptörleri tümör nekroz faktörü reseptörü (TNFR) süperfamilyasına ait, birçok hücre tipinde bulunan trimer şeklindeki transmembranal reseptör proteinleridir. Bunların hücre dışındaki tümör nekroz faktörleri veya TRAİL maddesi (tumor necrosis factor-α-related apoptosis-inducing ligand) tarafından aktivasyonu sitoplazmik bir enzim olan kaspaz 8'i aktive eder. Bu enzimin aktivasyonu da yolağın distal alt kısmında yerleşmiş ortak efektör kaspazları (kaspas 3 gibi) uyarır. **(ii) Mitokondriyal yolak:** Bu yolak hücre içinde çeşitli uyarılar (onarılamayan DNA zedelenmesi gibi) tarafından aktive edilir. Aracı proteinler (p53 proteini gibi) tarafından sitoplazmik bir protein olan anti-apoptotik Bcl-2 gibi proteinler aktive edilir. Bunlar mitokondrilerden sitokrom c'yi salıverir. Bu madde apoptozom kompleksinin içine girerek onun aracılığı ile kaspaz 9 enzimini aktive eder. O da yukarıda değinilen ortak efektör kaspazları aktive eder ve aktif duruma gelen bu enzimler genomik DNA'nın parçalanmasına, hücre içindeki enzimlerin ve yapısal proteinlerin kopup inaktive olmalarına, sonuçta **apoptotik hücre ölümüne** yol açar.

Hücreler sadece apoptoz yapıcı mekanizmalarla donatılmamıştır, onlar yanında hücrenin sağkalımını/proliferasyonunu sağlayan **antiapoptotik mekanizmaya** da sahiptirler. Hücre membranında yerleşmiş transmembranal bir reseptör proteini olan **sağkalım ("survival") reseptörü**nün, hücre dışındaki sağkalım faktörleri tarafından aktive edilmesi sitoplazma içindeki anti-apoptotik Bcl-2 proteinini aktive eder; o da mitokondrileri etkileyerek hücre içinde onlar üzerindeki pro-apoptotik etkenlerin etkisini antagonize eder. Böylece apoptoza yol açan mitokondriyal yolak sağkalım mekanizması tarafından baskı altında tutulur. Ayrıca hücre içindeki apoptoz proteinlerinin inhibitörleri de (APİ'ler/IAPs, inhibitors of apoptosis proteins) hücrede apoptoz yolaklarındaki kaspazları inhibe ederek apoptozu baskı altında tutar. Apoptoz sonucu parçalanmadan kendi membranı içinde büzülüp canlılığını kaybeden hücreler makrofajlar tarafından fagosite edilerek yok edilirler.

Hücrede apoptotik mekanizmalar ve antiapoptotik mekanizmalar arasındaki dengenin apoptoz aleyhine bozulması tümör gelişmesini kolaylaştırır.

Kanser ilacı geliştirmek için hücre siklusu ve ölümüyle ilgili hedef noktalar: Yukarıda açıklanan hücre siklusu ve hücre ölümü ile ilgili ve hücrenin proliferasyon ve yayılma eğilimini etkileyen olaylar hedef alınarak bu olayları hücre çoğalmasını, dokuya yayılmasını ve metastaz yapmasını engelleyecek şekilde değiştiren yeni kanser

ilacı geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bu stratejiden yararlanarak geliştirilmiş ve halen tedaviye girmiş ilaçlar veya klinik deneme döneminde olanlar aşağıda gösterilmiştir (kullanılış yerleri ileride belirtilmiştir):

İlaç (mab'lar* ve diğerleri)	Temel etki mekanizması (Hedef noktaları)
Bevasizumab	Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü
Rituksimab	Anti CD20 monoklonal antikor
Brentuksimab	Anti CD30 monoklonal antikor
Bortezomib	Proteazom inhibitörü **
Setuksimab	Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörü
Trastuzumab	EGFR-2 (HER-2) inhibitörü
İmatinib, dasatinib, erlotinib, nilotinib, sunitib	Tirozin kinaz inhibitörleri
Sorafenib	Çoklu kinaz inhibitörü
Sunitinib	Çoklu kinaz inhibitörü
Deneme döneminde olanlar:	
Flavopiridol, roskovitin	Sikline-bağımlı kinaz inhibitörü
Augmerosan, oblimersan	Bcl-2 (antiapoptotik faktör) üretimini azaltır (antisense oligonukleotid)

* monoklonal antikor, ** proteazom inhibisyonu, hücre içinde proteazom aracılı protein yıkımını etkiler ve nükleer faktör kappa B adlı transkripsiyon faktörünü baskılar.

Antineoplastik kemoterapinin kanser tedavisindeki yeri

Antineoplastik kemoterapinin kanser tedavisinde 4 bağlamda yeri vardır.

i) Primer kemoterapi: Bazı kanser türlerinde küratif amaçla, genellikle de ileri evre kanserlerde, başka tedavi yaklaşımlarının yaşam süresine katkısının olmadığı durumlarda uygulanan kemoterapi "primer kemoterapi" olarak adlandırılır. Küratif amaçla kemoterapi verilen tümörler arasında Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar, akut lösemiler, metastatik olan ve olmayan koryokarsinom ve germ hücreli tümörler ile çocukluk çağı tümörlerinden bazıları sayılabilir. Primer kemoterapi, ileri evre metastatik hastalık olgularında semptomların hafifletilmesini (palyasyonunu) sağlayarak, yaşam kalitesini düzelterek, ilerlemeye (progresyona) kadar geçen süreyi ve yaşam süresini uzatarak yararlı olur. Bu tümörler arasında meme, over, küçük hücreli-dışı akciğer kanseri, nazofarinks kanserleri sayılabilir.

ii) Adjuvan kemoterapi: Tanı anında metastatik olmayan ve lokal tedavisi tamamlanan olgulara, mikrometastatik odakların olabileceği yola çıkarak kemoterapi uygulanması adjuvan kemoterapi olarak adlandırılır. Lokal tedaviden sonra geride kalan odaklarda çoğalma fraksiyonunun yüksek olması, bu dönemde yapılan tedavinin daha etkin olabileceğini düşündürmektedir. Bu tedavi yaklaşımı meme, kolorektal kanser, küçük-hücreli akciğer kanseri gibi tümörlerde hastalıksız ve genel sağkalımı uzatmaktadır.

iii) Neoadjuvan kemoterapi: Lokal ilerlemiş kanserlerde, tümör kitlesini küçülterek lokal tedavinin başarısını arttırmak ve bazı durumlarda organ koruyucu yaklaşımlara olanak sağlamak ve mikrometastazları erken dönemde tedavi etmek amacıyla cerrahi ve/veya radyoterapi öncesinde kemoterapi uygulanması, neoadjuvan tedavi olarak adlandırılır. Evre 3 meme kanserinde tanı anında tümörün metastatik olma olasılığının yüksek olması nedeniyle, neoadjuvan kemoterapi tercih edilen bir tedavi yaklaşımıdır. Yumuşak doku ve kemik tümörlerinde, neoadjuvan kemoterapi ekstremite koruyucu cerrahiye olanak sağlayabilir. Baş ve boyun tümörlerinde, örneğin larinks kanserinde neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi organ ve fonksiyon kaybını engelleyebilir.

iv) Eşzamanlı (konkomitan) kemo-radyoterapi: Radyoterapi ile kemoterapinin, radyoterapinin etkinliğini arttırmak amacıyla birlikte uygulanması **eş-zamanlı** (konkomitan) **kemo-radyoterapi** olarak tanımlanır. Seçilen kemoterapötiğin **radyoduyarlandırıcı** özelliği olmalıdır. Konkomitan uygulamada istenen etki radyoduyarlılığı arttırmak olduğu için, ilaçlar düşük dozlarda uygulanırlar. Bu amaçla kullanılan ilaçlar arasında sisplatin, 5-fluorourasil ve paklitaksel sayılabilir.

Antineoplastik ilaçların ortak yan tesirleri

(i) Miyelotoksisite: Antineoplastik ilaçlarla tedavide **en önemli morbidite ve mortalite nedeni** kemik iliği toksisitesidir ve bu durum **doz kısıtlayıcı** bir durum olarak tanımlanır. Bleomisin, asparajinaz, sisplatin ve vinkristin hariç antineoplastik ilaçların hemen tümü miyelotoksisiteye yol açarlar. Kemik iliğinin bütün elemenları için toksisite söz konusu olmakla birlikte anemi; nötropeni ve trombositopeniye oranla daha az sorun yaratır. **Nötropeni**, birçok tedavi rejiminden sonra karşılaşabileceğimiz bir durumdur. Nötropenik olan hastalarda nötropenin derinliği ve süresi ile ilişkili olmak üzere **nötropenik ateş görülebilir**. Bu durumda hastaların antimikrobiyal tedavi için hastaneye yatırılmaları gerekebilir. **Trombositopeni** de kemik iliği toksisitesinin bir parçası olarak karşımıza çıkabilir. Anemi ve trombositopeni nedeniyle hastalara transfüzyon yapılması gerekebilir.

Kemoterapötiklerin miyelotoksisite (kemik iliği toksisitesi) profilleri farklıdır. Metotreksat, vinblastin ve purin ve pirimidin antimetabolitleri gibi **döneme-özgü ilaçlar**, erken dönemde ortaya çıkan kemik iliği baskılanmasına yol açarlar. Bu ilaçların **kümülatif toksik etkileri** yoktur. Nitrozoüreler, busulfan ve mitomisin gibi **döneme özgü-olmayan ilaçlar** ise genellikle daha geç ortaya çıkan ve uzun süren kümülatif toksisiteye yol açarlar.

Kemoterapi uygulamalarında ciddi toksisite ortaya çıktığında ilaç dozlarının azaltılması gündeme gelebilir. Kemik iliği baskılanması halinde nötropeniye yönelik olarak derinlik ve süreyi kısaltmak amacıyla adları daha önce belirtilen **hematopoietik büyüme faktörleri** kullanılabilir. Özellikle küratif amaçla tedavi alan hastalarda doz yoğunluğunu korumak ve tedavinin gecikmesini önleyebilmek için doz azaltmadan önce mutlaka büyüme faktörleri uygulanmasının denenmesi önerilir.

(ii) İmmünosüpresyon: Antineoplastik ilaçların çoğu nötropeninin yanı sıra hücresel ve hümoral immüniteyi baskılayarak immünosüpresyona yol açarlar. Bu durum infeksiyonlara duyarlılığı ve fırsatçı infeksiyon sıklığını arttırır.

(iii) Hızlı çoğalan hücrelere olan toksisite: Metotreksat, fluorourasil, ara-C, etopozid, daktinomisin gibi bazı ilaçlar gastrointestinal sistem mukozasına toksiktirler. Ağızdan anüse kadar bütün epitelyal yüzeyi etkileyebilen bu durum **mukozit** olarak adlandırılır; yerine göre ağızda

ülser, stomatit, enterit ve benzeri şekillerde ortaya çıkar. Myeloablatif tedavi gibi yüksek dozda ilaç kullanılan hematolojik malignite olgularında ağır mukozitin tedavisinde yeni bir keratinosit büyüme faktörü ilaç olan palifermin kullanılabilir. Siklofosfamid, doksorubisin ve diğer antrasiklinler, sitarabin, taksanlar gibi bazı antineoplastikler kıl foliküllerindeki sürekli çoğalan hücreleri harap ederek **alopesi** yaparlar. Bu durum bütün vücudu etkiler. Kemoterapötiklerin bir kısmı gonadlarda hızlı çoğalan jerm hücrelerini bozarak erkeklerde **spermatogenez,** kadınlarda **oogenez** ve **seks hormonu üretimini** bozarlar. Bunun sonucunda kısırlık, amenore, erken menopoz ve bazen impotens görülebilir. Bu nedenle erkek hastada kemoterapiden, özellikle kalıcı kısırlık yapma olasılığı görece fazla olan alkilleyici ilaçlardan, önce sperma alınarak ileride yapay döllenme yapmak için saklanabilir.

(iv) Embriyotoksik ve teratojenik etki: Antineoplastik ilaçlar güçlü embriyotoksik ve teratojenik etkinlik gösterirler. Çoğu kemoterapötik özellikle gebeliğin ilk trimestresinde uygulanamaz. Kemoterapi alan hastaların etkin doğum kontrol yöntemlerini uygulamaları gereklidir.

(v) Mutajenik ve karsinojenik etki: Kemoterapi ve/veya radyoterapinin mutajenik ve karsinojenik etkisi vardır. Bu etkilerden ikincisi tedavinin geç komplikasyonu olan **ikincil kanser gelişimi**ne yol açar. Fazla etkili tedavi yaklaşımları hastaların sağkalımlarını uzatmakta ve bu durum ikincil kanser sıklığının artmasına zemin hazırlamaktadır.

Antineoplastik ilaçların kanser veya başka hastalıkların tedavisinde kullanılmasının, başta **akut miyeloid lösemi (AML)** olmak üzere bazı ikincil malignitelerin gelişme olasılığını, bu ajanlarla hiç karşılaşmamış bireylere göre arttırdığı bilinmektedir. Özellikle alkilleyici ajanlar, epipodofilotoksinler ve antrasiklinler ikincil AML gelişiminden sorumludur. İlaçların total dozları ve doz aralıkları da ikincil AML gelişimi yönünden önemlidir. Kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulanması ikincil AML gelişme riskini daha da fazla arttırmaktadır. Kanser nedeniyle radyoterapi uygulanan olgularda, ışm verilen alanda ikincil solid tümör gelişme riski de artar.

Bu ilaçların uygulamaya hazırlanması işlemleri (kuru toz halindeki ilaçtan injeksiyonluk veya infüzyonluk solüsyon yapılması yani restitüsyon ve konsantre solüsyonun seyreltilmesi gibi), uygun koşullarda yapılmadığı takdirde, sağlık personelinde de risk yaratır. Bu işlemlerin yapıldığı mekanlara gebe kadınlar sokulmamalıdır.

Mutajenik etki, başta alkilleyiciler olmak üzere antineoplastik ilaçların bir özelliğidir. Hem hastalar ve hem de bu ilaçlara maruz kalan sağlık personelinde kromozomal anomaliler saptanmıştır.

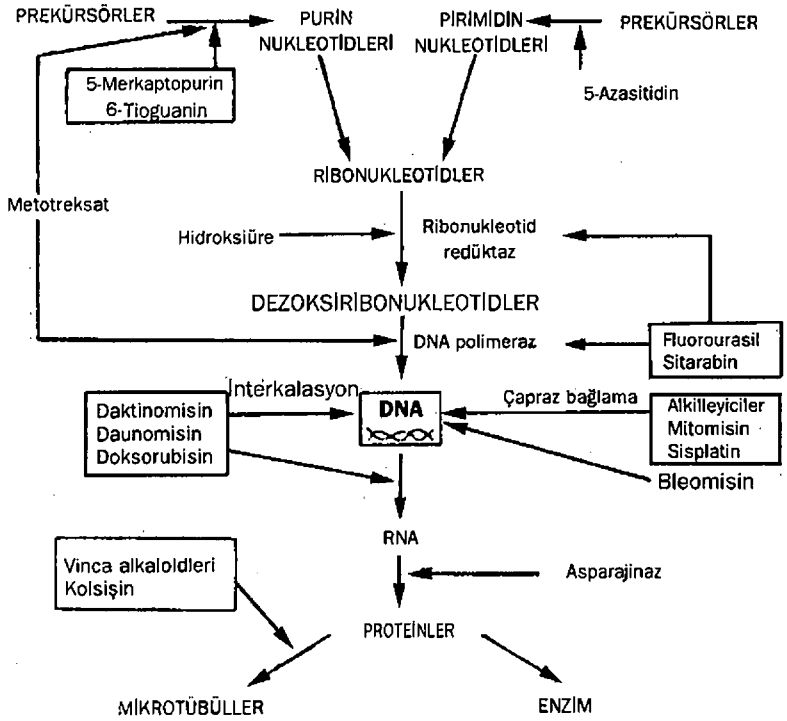
(vi) Bulantı ve kusma (emezis): Antineoplastik ilaçların çoğunun değişik derecelerde emetojenik etkileri vardır. Kullanılan ilacın türüne, dozuna ve veriliş şekline göre hafif bir bulantıdan, dehidratasyona yol açabilecek şiddette emezise kadar değişen bir spektrumda görülebilir. Klasik olarak emezis, ilacın verilişinden sonraki bir-iki saat içinde başlar ve 24 saati aşan bir süreye kadar devam eder. İlaç uygulanmasından sonra 24 saat içinde ortaya çıkan bulantı ve kusma **akut emezis** diye adlandırılır. İlacın verilişini izleyen 2. günden itibaren görülen bulantı ve kusma tablosu **gecikmiş emezis** olarak adlandırılır. **Beklentisel emezis** ise daha önceki kemoterapi deneyimleri nedeniyle bulantı ve kusma beklentisine giren hastanın daha ilaç uygulanmadan kusmaya başlaması hali olarak tanımlanır. Bazı ilaçların emetik etki yapma riskinin derecesine göre sıralanması aşağıda gösterilmiştir:

Güçlü emetojenler	Orta dereceli emetojenler	Az (zayıf) emetojenler
Dakarbazin	Altretamin	Bevasizumab
Daunorubisin	Dosetaksel	Bleomisin
Epirubisin	Etopozid	Busulfan
Doksorubisin	Mitomisin	Fludarabin
Karmustin	Nitrozoüreler	5–Fluorourasil
Mekloretamin	Paklitaksel	6–Merkaptopurin
Siklofosfamid	Prokarbazin	Metotreksat
Sisplatin	Sitarabin	Vinblastin
Streptozosin		Vinkristin
		Vinorelbin

Güçlü, orta dereceli ve az emetojen ilaçlar i.v. uygulandıkları hastaların sırasıyla yaklaşık %90'dan fazlasında, %30-90'ında ve %10'dan azında emezis yapar (Hesketh, 2008). Yüksek dozda uygulama, oranda artma yapar. Antineoplastik ilaçların emetik etkisinin kısmen, mide-barsak mukozasında bulunan enterokromafin hücrelerden salınan serotoninin abdominal vagal afferent sinir uçlarında bulunan serotonin 5-HT_3 reseptörleri (bkz. 98. Konu) uyarıp, beyin sapındaki kusma merkezini indirekt yolla tetiklemesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Sözkonusu etki, 5-HT_3 reseptör blokörleri ile veya deney hayvanlarında bilateral abdominal vagotomi ve splanknik sinirlerinin kesilmesi ile önlenebilir. İlaçlar veya metabolitleri tarafından beyin sapındaki **"chemoreceptor trigger zone" (CTZ)**'nin direkt olarak uyarılmasının da emezise katkısı vardır. CTZ, uyarıları kusma merkezine aktarır. İlacın emetik etkisine karşı duyarlılıkta kişisel faktörler de rol oynar. En duyarlı olanlar, kadınlar, 50 yaşın altındakiler, taşıt tutması öyküsü olanlar ve anksiyeteli hastalardır.

Antineoplastik ilaçların yaptığı akut bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisi için **metoklopramid** ve fenotiazin veya butirofenon türevi **nöroleptikler** (trifluoperazin, proklorperazin ve haloperidol gibi) kullanılır (bk. 98. Konu). Yirmi yaşın altındakilerde metoklopramidin ekstrapiramidal yan tesirleri arttığından onlarda onun yerine **domperidon** kullanılır. Antiemetiklerle birlikte glukokortikoidlerin kullanılması antiemetik etkinliği artırır. Yukarıda sayılan ilaçlar yetersiz kalırsa onlara deksametazon (ağızdan 6-10 mg) veya lorazepam (ağızdan 1-2 mg) eklenir. Emezis riski yüksek olan olgularda veya yukardaki ilaçlar yetersiz kalırsa ağızdan 5-HT_3 reseptör blokörü güçlü antiemetikler (ondansetron, granisetron, dolasetron, granisetron ve palanosetron gibi) kullanılır; gerekirse ağızdan deksametazon eklenir. Güçlü emetojenik etkileri olan siklofosfamidin adriamisin ile olan kombinasyonunda ve sisplatin bileşiği temelli kemoterapide bunlarla birlikte, bir nörokinin reseptör antagonisti olan **aprepitant** ağızdan verilir (BNF56, 2008). Rutin olarak kullanılan ilaçlara yanıt vermeyen refrakter kusmalarda, A.B.D. ve Kanada'da esrarın aktif maddesi, delta-9-tetrahidrokanabinol (ilaç olarak adı **dronabinol**) kullanılmaktadır.

Gecikmiş emezisin önlenmesi için tek başına veya metoklopramid (20 yaşın altında domperidon) veya pro- klorperazin ile birlikte ağızdan deksametazon verilmesi tercih edilir. 5-HT_3 reseptör blokörleri gecikmiş emeziste akut emezisteki kadar etkili değildir. Beklentisel emezisin



Şekil 36.4 Hücre çekirdeği ve ribozomlarda DNA, RNA ve protein sentezi ile ilgili basamaklar ve bazı antineoplastik ilaçların etki yerleri.

önlenmesi için amnezik (belleği baskılayan), sedatif ve anksiyolitik bir ilaç olan lorazepam veya benzeri bir anksiyolitik kullanılır (bkz. 59. Konu).

(vii) Lokal reaksiyon: Antineoplastik ilaçların çoğu intravenöz (i.v.) yolla verilir. Bazı antineoplastik ilaçların **ekstravazasyonu** (solüsyonun damar dışına kaçması) ağrıdan eriteme, indurasyondan nekroz ve derin ülserlere kadar giden ciddi lokal reaksiyonlara neden olabilir. Bu şekilde reaksiyona yol açabilen ilaçlar arasında antrasiklinler ve vinka alkaloidleri sayılabilir.

(viii) Tümör lizis sendromu ve hiperürisemi: Proliferatif indeksi yüksek tümörü olan ve/veya tümör yükü fazla olan olgularda, tümörün ilaca duyarlığı fazla ise kısa zamanda fazla sayıda tümör hücresi yıkılır ve hiperkalemi, hiperürisemi, hiperfosfatemi ve buna bağlı hipokalsemi gelişir; bu bozukluklar böbrek hasarı, kalpte aritmi ve konvülziyona yol açabilir. Bu klinik tabloya **tümör lizis sendromu** adı verilir. Bu olayların nedeni kemoterapiye bağlı aşırı hücre yıkımı ve çekirdek parçalanması sonucu oluşan purin bazlarından ürik asid üretimininin artması ve yıkılan hücrelerin içindeki potasyum ve fosfatların dışarı salıverilmesidir. Bu gibi durumlarda hastanın hidrasyonunun sağlanması ve tedaviden 24 saat önce başlanarak bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinolün oral yolla uygulanması, akut ürat nefropatisi gelişme olasılığını azaltır. Hiperürisemi özellikle yüksek dereceli lenfoma ve lösemilerin tedavisinde belirgin olur. Allopurinol yanında bir rekombinant ürat oksidaz preparatı olan rasburikaz ile ürat yıkımı hızlandırılarak da tedavi yapılabilir.

(ix) Alerjik reaksiyonlar: Bazı antineoplastik ilaçlarla alerjik reaksiyonlar görülebilir. Ürtiker, piretik reaksiyon (ateş), anjioödem ve hatta anaflaksi söz konusu olabilir. Örneğin, bleomisin piretik reaksiyona, taksanlar anaflaksiye ve etoposid hipotansif reaksiyona yol açabilir.

(x) Diğer toksik etkiler: Ortak olanlar dışında, kemoterapötiklerin özel organ toksisiteleri de vardır. **Nefrotoksisite** için sisplatin, **kardiyak toksisite** için doksorubisin ve diğer antrasiklin türevleri, 5-fluorourasil, **hepatotoksisite** için metotreksat, sitarabin, **pankreatit** için krisantaspas, **periferik nörotoksisite** için vinka alkaloidleri, platin bileşikleri ve taksanlar, **santral nörotoksisite** için ifosfamid, **akciğer toksisitesi** için bleomisin ve busulfan, **mikroanjiopatik hemolitik anemi** için mitomisin ve **sıvı retansiyonu** için taksanlar örnek olarak verilebilir.

Antineoplastik ilaçların manipülasyonu ve solüsyonlarının hazırlanması

Antineoplastik ilaçlar çoğunlukla i.v. infüzyonla uygulandığı için, bu ilaçların bu yolla verilen solüsyonlarla ve diğer ilaçlarla olan etkileşimleri bilinmelidir. Ampul veya flakon içeriğinin uygun çözücü kullanılarak hazırlanması, ampul veya flakon içeriğinin, hastaya uygulanma aşamasına kadar olan süreçte sterilitesinin korunması, hazırlayan ve uygulayanlara temas etmemesi için gerekli önlemlerin alınması önemlidir. İşlemler eğitimli personel tarafından, özel bir yerde, koruyucu eldiven ve giysi giyilerek yapılmalıdır, gebe kadınların bu sürecin dışında tutulması gereklidir. Hazırlama ve uygulama sırasında ortaya çıkan tıbbi atıkların uzaklaştırılması konusunda kurallara uyulmalıdır. Antineoplastik ilaçların intravenöz infüzyon için hazırlanması konusu, Kayaalp (2007)'te Ek 6'da ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

II. ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

Antineoplastik ilaçların etki mekanizmaları ve kaynaklarına göre sınıflandırılması Tablo 36.2'de gösterilmiştir. Antineoplastik ilaçlar klinikte medikal onkoloji uzmanları tarafından veya onların sorumluluğu altında diğer uzmanlar tarafından kullanılır. Kullanımdan önce indikasyon, dozlam ve kullanımla ilgili diğer özellikleri hakkında kısa ürün bilgisi belgesine ve diğer talimatlara bakılmalıdır. Kitabın bu bölümünde ilaçların dozları az sayıda örnek dışında verilmemiştir. İndikasyonlar için standart bir kay-

TABLO 36.2
Antineoplastik İlaçların Sınıflandırılması (kısmen Kayaalp, 2011'den yararlanılarak hazırlanmıştır.)

I. SİTOTOKSİK İLAÇLAR

1. Alkilleyici İlaçlar
Bendamustin
Busulfan
Estramustin
İfosfamid
Karmustin
Klorambusil
Lomustin
Melfalan
Siklofosfamid
Treosulfan

2. Antrasiklin türevleri ve diğer sitotoksik antibiyotikler
Bleomisin
Daktinomisin
Daunorubisin
Doksorubisin
Epirubisin
İdarubisin
Mitoksantron
Mitomisin

3. Antimetabolitler
a) Folik asid analogları
Metotreksat
Pemetreksed
Raltreksed
b) Pirimidin analogları
Fluorourasil
Azasitidin
Gemsitabin
Kapesitabin
Sitarabin
Tegafur (urasilli)
c) Purin analogları ve benzeri inhibitörler
Merkaptopurin
Pentostatin
Fludarabin
Klofarabin
Nelarabin
Kladribin
d) Diğerleri
Tioguanin

4. Vinka Alkaloidleri ve Etopozid
Vinblastin sülfat
Vindesin sülfat
Vinflunin
Vinkristin sülfat
Vinorelbin

5. Platin Bileşikleri
Sisplatin
Karboplatin
Oksaliplatin

6. Taksanlar
Dosetaksel
Kabazitaksel
Paklitaksel

7. Topoizomeraz I İnhibitörleri (Kompotesinler)
İrinotekan
Toporekan

8. Protein Kinaz İnhibitörleri
Dasatinib
Erlotinib
Everolimus
Gefitinib
İmatinib
Lapatinib
Nilotinib
Pazopanib
Sorafenib
Sunitib
Sirolimus

9. Monoklonal antikorlar
Alemtuzumab
Ofatumumab
Rituksimab
Basiliksimab
Bevasizumab
Kanakinumab
Natalizumab
Panitumunab
Setuksimab
Trastuzumab
Radyoimmünokonjügatlar (ibritumomab ve tositumomab)

10. Diğer sitotoksik antineoplastik ilaçlar
Altretamin
Amsakrin
Arsenik trioksid
Beksaroten
Bortezomib
Dakarbazin ve temozolamid
Hidroksikarbamid
Krisantaspas
Mitotan
Pentostatin
Porfimer sodyum ve temoporfin
Prokarbazin
Temsirolimus (M-TOR inhibitörü)
Trabektedin
Tretinoin

II. HORMONLAR ve HORMON ANTAGONİSTLERİ

Glukokortikoidler (Kortikosteroidler)
Estrojenler (Dietilstilbesterol, Etinilestradiol)
Projestojenler (Projestinler) (Medroksiprogesteron asetat, mejestrol asetat, noretisteron)
Hormon Antagonistleri
a) **Meme kanserinde kullanılanlar (estrojen antagonistleri ve aromataz inhibitörleri)**
Anastrozol, Eksemestan, Fulvestrant, Letrozol, Tamoksifen,Toremifen
b) **Prostat kanserinde kullanılanlar (anti-androjenler)**
Bikalutamid
Flutamid
Siproteron asetat
c) **Gonadorelin (GnRH) analogları ve gonadotropin salıveren hormon antagonistleri**
(i) Gonadorelin (GnRH) analogları
Buserelin
Goserelin
Histrelin
Löprorelin
Triptorelin
(ii) Gonadorofin-salıveren hormon antagonistleri
Degareliks
d) **Somatostatin analogları** (lanreotid, okstreotid)

III. DİĞER ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR
Aldeslökin IL-2 (biyolojik yanıt modifiye ediciler ve immünoterapötikler grubuna girer.)
BCG aşısı (biyolojik yanıt modifiye ediciler ve immünoterapötikler grubuna girer.)
Lenalidomid ve talidomid
Mifamurtid (biyolojik yanıt modifiye ediciler ve immünoterapötikler grubuna girer.)

IV. KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİĞER YAKLAŞIMLAR
Radyoizotoplar
İmmünoterapi (immünoterapötikler)
Biyolojik yanıt modifiye ediciler ve diğer immünoterapötikler

nak olarak BNF56, 2008 veya onun Türkçe versiyonu olan Kayaalp, 2007 kullanılmıştır. İlaçlarla ilgili bölümden sonra "Antineoplastik İlaçların Uygulamalı Farmakolojisi" bölümü konulmuştur.

I. SİTOTOKSİK İLAÇLAR

Bu gruptaki çok sayıda kanser ilacı aşağıda açıklanan **on alt sınıfta toplanır.**

1. ALKİLLEYİCİ İLAÇLAR

Birinci Dünya Savaşı'nda Almanlar tarafından kimyasal silah olarak kullanılan "kükürtlü hardal (sulphur mustard, dikloroetilsülfür, Yperite) maddesinin insanlarda lenfoid doku ve kemik iliğine toksik olduğunun saptanması, daha sonraki yıllarda **azotlu hardal (nitrogen mustard)** bileşiklerinin hem kimyasal silah olarak kullanılması hem de hayvan tümör modellerinde denenmesine yol açmıştır. Bu çalışmalar, 1948'de bir azotlu hardal olan ve **mekloretamin** olarak adlandırılan ilacın klinik kullanıma girmesi ile sonuçlanmış ve böylece **modern kanser kemoterapisi** çağı başlamıştır. Alkilleyici ilaçlar, bu alanda ilk olmanın yanı sıra halen en sık kullanılan kemoterapötiklerin başında gelmektedir. Alkilleyiciler, hücre döngüsünün herhangi bir döneminde, ama en çok G_1 ve S dönemlerinde etkilidirler.

Etki mekanizmaları

Alkilleyiciler ön-ilaçlardır. Bunların çoğu kanserli hücrede kendilerine uyan **etilenimonyum türevlerine** ve daha sonra da pozitif yükle yüklü karbon içeren **karbonyum türevlerine** dönüşürler. Karbonyum iyonu, güçlü **elektrofilik** özelliği olan reaktif bir metabolittir ve negatif yükle yüklü nükleik asidlerin, özellikle de DNA'nın ve diğer makromoleküllerin içerdiği amino, fosfat, tiyol, hidroksil, imidazol ve karboksil grupları gibi **nükleofilik gruplara** kovalent bağlarla **geri-dönüşsüz** (irreversibl) olarak bağlanır ve böylece alkillenme gerçekleşmiş olur. Antineoplastik etki, aktif metabolitin, DNA'ya kovalent olarak bağlanmasıyla ortaya çıkar. Monofonksiyonel ilaçlar DNA'ya bir noktadan bağlanırlar; fakat alkilleyici kanser ilaçlarının çoğu **bifonksiyonel** niteliktedirler ve çift-sarmal DNA'ya iki noktadan bağlanırlar. Bu iki nokta, çift sarmalın ipliklerinden (zincirlerinden) her biri üzerinde ise iplikler-arası (interstrand) **çapraz-bağlanma**dan, aynı iplik üzerinde ise iplik-içi (intrastrand) bağlanmadan söz edilir (Şekil 36.5). Aktif veya reaktif metabolitin bağlandığı noktalardan biri DNA, diğeri de histon üzerinde ise, DNA-protein bağlanmasından söz edilir.

Alkillenme, DNA'nın **replikasyon ve transkripsiyonunu bozar.** Terapötik konsantrasyonlarda, karbonyum iyonu veya alkilleyici ilaçlardan oluşan benzeri reaktif metabolitlerin, DNA molekülü üzerinde sıklıkla bağlandıkları bir yer, guaninin 7 sayılı azot atomudur ve bu yerin alkillenmesi, DNA molekülünde **aşağıdaki üç önemli değişiklikten birine** yol açar:

(i) Guaninin 7. azottan alkillenmesi, bu maddenin 1 numaralı azot atomunun asiditesini artırır. Molekülde oluşan sözkonusu değişme, onun sitozin yerine timin ile baz çifti yapmasını teşvik eder. Alkilleyicilerin bağlanması sonucu **anormal baz çiftinin** oluşması, genetik kodun yanlış okunmasına yani replikasyon ve transkripsiyon sırasında guaninin, **adenin gibi** işlem görmesine veya okunmasına neden olur. Bu olay, yeni DNA zincirinde ve mRNA moleküllerinde önemli bozukluklara yol açar. (ii) Guaninin imidazol halkası açılır ve böylece guanin parçalanır ve ortadan kalkar. Sonuçta DNA zinciri buradan kırılmış olur. (iii) Hepsinden önemlisi, oluşan reaktif metabolit, iki ayrı zincirdeki guanin arasında köprü (çapraz-bağlanma) yapar ve bu durumda DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu mümkün olmaz (Şekil 36.4).

Bu ilaçlar protein ve enzimleri de alkilleyerek hücrelerde solunumu ve ara metabolizmayı bozarlar. Bunların hücrede oluşturdukları yapısal bozukluklar radyoaktif ışınlara maruz bırakılan hücrelerdekine benzer, bu nedenle alkilleyici ilaçlara **radyomimetik ilaçlar** da denilir. X-ışınlarına en fazla duyarlı olan tümör türleri, bu ilaçlara da aynı şekilde duyarlıdırlar. Radyoterapi ile birlikte uygulanmamalıdırlar; ışınların doku toksisitesini artırırlar.

Antineoplastik ilaçlardan bazıları (antrasiklin türevleri ve yapıca onlara benzeyen mitoksantron gibi), DNA molekülünde **interkalasyon** (intercalation) da yaparlar. İnterkalasyon ile, bifonksiyonel alkilleme sonucu oluşan ve yukarıda açıklanan çapraz-bağlanma birbirine karıştırılmamalıdır. İnterkalasyon, molekülü düzlem şeklinde olan ilaçlar veya metabolitler ile meydana gelir. Bu nitelikteki moleküller, DNA çift-sarmalı içindeki birbirine bitişik iki baz çiftinin arasındaki oyuklara girerek (baz çiftleri arasındaki kovuklara kaçarak) DNA zincirlerine geri-dönüşlü (reversibl) şekilde süperimpoze olurlar. Geri-dönüşlü bağlanma, zamanla geri-dönüşsüz bağlanmaya dönüşebilir. Aynı DNA çift-ipliğinde birçok noktada olan interkalasyon komşu baz çiftlerinin birbirinden uzaklaşmasına, zincirin uzamasına ve sarmallığının azalmasına yol açar. Sonuçta DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu bozulur. Ancak alkilleyici ilaçlar interkalasyon yapmazlar.

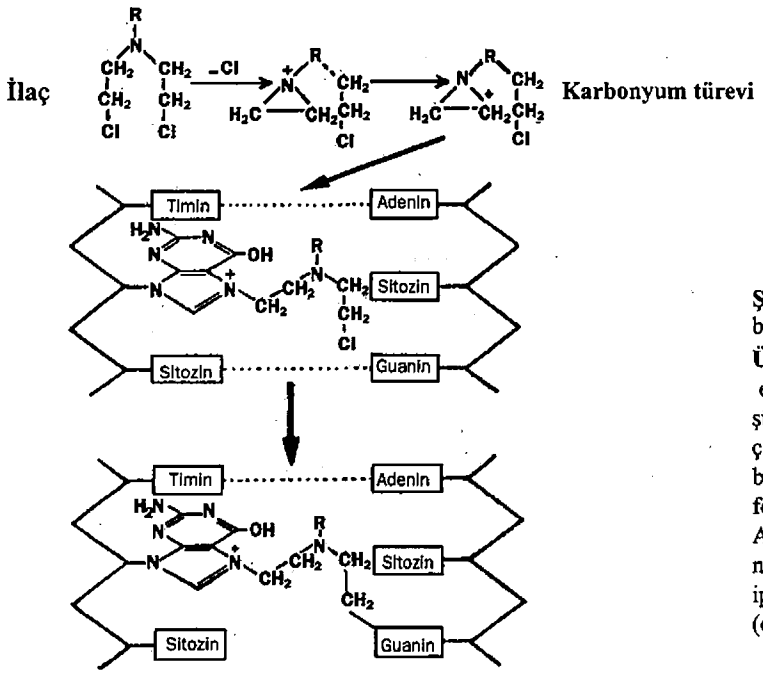
Rezistans

Tedavi sırasında alkilleyici ilaçlara karşı rezistans oluşması oldukça sık görülen bir durumdur. Nitrozoüreler ve triazen türevleri hariç, bir alkilleyici ajana direnç kazanan tümör diğerlerine de karşı direnç kazanır. Bu durum **çapraz-rezistans** olarak adlandırılır. Hücrede rezistans oluşması, esas itibariyle, ilaca karşı permeabilitenin değişmesine ya da hücrenin DNA dışındaki komponentlerinde ilacı bağlayan nükleofilik- tiyol grupların miktarının artmasına bağlıdır. Antimetabolitlerden farklı olarak alkilleyicilere karşı rezistans yavaş gelişir ve çok aşamalı mutasyon ile ilişkilidir.

Ortak farmakolojik özellikleri

Belli başlı yan tesirleri ve farmakolojik özellikleri şunlardır:

(i) **Kemik iliği ve lenfoid dokuda baskılanma** yaparlar. Kemik iliği üzerinde tek dozlarının etkisi, oldukça uzun sürer ve kan hücreleri tablosuna geç yansır. Bu etkinin süresi, dozlar arasındaki intervali saptamada en önemli kriterdir. Lenfoid dokuyu bozmaları, immünosüpresif etkinliklerinin de temelini oluşturur. Bu etkiler sonucu kanda lökosit, lenfosit ve trombositlerin sayısı azalır. Eritrositlerin ömrü uzun ve "turnover" hızı yavaş olduğu için çoğu zaman sayılarında belirgin bir azalma olmaz. Söz konusu etkilerin maksimuma erişme ve devam süreleri ilaçlar arasında farklılık gösterir. En kısa etki süresi, 3 hafta ile siklofosfamidindir. Mekloretamin ve nitrozoürelerin etki süreleri yaklaşık 6 haftadır. Kemik iliği, en fazla busulfana,



Şekil 36.5. DNA çift-zincirinin polifonksiyonel bir ilaç tarafından etkilenmesi.
Üstte: Biskloretilamin türevi bir alkilleyici ilacın etilenimonyum ve karbonyum türevlerine dönüşümü. **Ortada:** İlacın karbonyum türevinin DNA çift ipliğindeki bir zincirin, guanin bazına bağlanarak onu alkillemesi (sol tarafta kimyasal formülü gösterilen iki halkalı madde guanindir). **Altta:** Alkilleyici ilacın diğer fonksiyonel grubunun da aktif duruma geçtikten sonra diğer DNA ipliğini, guanin bazı üzerinden alkillemesi (çapraz–bağlanma).

etileniminlere ve nitrozoürelere, lenfositler ise biskloretilaminlere, özellikle de siklofosfamide duyarlıdır. Sayılan ilaçlar içinde kemik iliğine en fazla toksik olanı busulfandır. Lenfositler busulfan, etileniminler ve nitrozoüreler tarafından fazla etkilenmezler, bu nedenle bu ilaçların immünosüpresif etkinlikleri yoktur. Alkilleyici ilaçlar içinde en fazla trombositopeni yapan da busulfandır. Alkilleyicilerin bu etkileri nedeniyle, kullanımları sırasında kan sayımları belirli aralıklarla yapılmalı ve lökopeni ve trombositopeniye eğilim ortaya çıktığında ilaçlar kesilmelidir. Bu gruptaki ilaçların çoğunda kümülatif kemik iliği toksisitesi de söz konusudur. (ii) Biskloretilamin türevleri ile nitrozoüreler sıklıkla **bulantı, kusma ve iştahsızlık** yaparlar. İntravenöz kullanıldıklarında bu yan etkiler daha belirgindir. (iii) **Barsak ve ağız mukozasında iltihap hali ve ülser (mukozit)** oluştururlar. (iv) **Teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkileri** vardır. Gonadlar üzerinde de toksik etki yaparlar. (v) **Kıl folikülü hücrelerini yıkarak,** siklosfamid ile daha sık olmak üzere, **saç dökülmesi** yapabilirler.

Farmakokinetik özellikleri: Alkilleyici ilaçların çoğu, sulu ortamda reaktif ürün olan karbonyum türevine veya benzeri türevlere yavaş olarak dönüştüklerinden, vezikan yani dokuda nekroz yapıcı bir etki oluşturmaksızın **oral yolla** verilebilirler. Bunlar arasında klorambusil, siklofosfamid, ifosfamid, dakarbazin, melfalan, busulfan, lomustin ve semustin bulunur. Siklofosfamid, ifosfamid ve dakarbazin farmakokinetik anlamda **ön-ilaç**'tırlar. Bu ilaçlar karaciğerde karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından aktif metabolitlere dönüştürülürler, bu metabolitler de kanser hücresinde, daha önce sözü edilen reaktif metabolitlere dönüşürler. Bazı alkilleyici ilaçlar örneğin mekloretamin, tiotepa, karmustin labildirler ve su ile temas ettiklerinde birkaç dakikada reaktif metabolitlerine dönüşürler. Bunların ağız yolundan veya doku içine verilmeleri olanaksızdır. Bu ajanlar intravenöz yoldan ve genellikle seyreltildikten sonra yavaş infüzyonla verilirler. Sadece tiotepa, intratekal, intraplevral ve intraperitoneal yolla da uygulanabilir. Alkilleyici ilaçların **vezikan** (doku nekrozu yapıcı) olmaları nedeniyle damar dışına kaçmalarına engel olunmaya çalışılmalıdır. İntravenöz verilişte tromboflebite de yol açabilirler. Eliminasyon hızları ve diğer farmakokinetik özellikleri fazla değişkenlik gösterir. Nitrozoüreler dışında kalan ajanlar lipidde-çözünür (liposolübl) değildirler. Bu özellikleri nedeniyle **nitrozoüreler** SSS'nin malign tümörlerinde kullanılırlar.

Sınıflandırılmaları

Alkilleyici ilaçlar kimyasal yapılarına göre dört altgruba ayrılırlar:

1. Azotlu hardal'lar (biskloretilaminler): Bunlar siklofosfamid, ifosfamid, mekloretamin, melfalan ve klorambusildir.

Siklofosfamid: Alkilleyici ilaçlar arasında en sık kullanılanlardandır. İntravenöz ve oral yolla uygulanabilir. Karaciğerde aktif metaboliti olan **fosforamid hardalına** dönüşür.

Hem hematolojik ve hem de solid tümörlerin tedavisinde başarılı bulunmuştur. Fazla sayıda neoplastik hastalık türünde (bazı lösemi türleri, lenfomalar ve solid tümörler gibi) **diğer antineoplastik ilaçlarla kombine** edilerek uygulanır. Kullanılış şekli ve yerleri Tablo 36.3'te gösterilmiştir. Siklofosfamid **güçlü immünosüpresif etkinlik** gösterir, bu özelliği nedeniyle romatoid artrit, Behçet hastalığı, nefrotik sendrom ve diğer bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılır (bkz. 37. Konu).

En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, diğer gastrointestinal bozukluklar ve kemik iliği baskılanmasıdır. Bulantı ve kusma ilacın verilişinden en az 6 saat sonra başlar ve 4 saat kadar sürer. Kemik iliği baskılanmasına bağlı lökopeni ve trombositopeni ilaca başlandıktan 1-2 hafta sonra en düşük ("nadir") değere iner. Bazı hastalarda alopesi görülür. Kendine özgü bir yan etki de üroteliyal toksisite ve **steril hemorajik sistit**'tir. Bu durum, idrar yolu ile atılan bir metaboliti olan **akroleine** bağlıdır. Sistit zamanla mesanede fibrozise dönüşebilir ve mesane kanseri gelişebilir. Bu yan etki i.v. **mesna** (2-merkapto-etan sulfonat)

TABLO 36.3
Başlıca alkilleyici ilaçlar, dozları ve etkili oldukları tümör türleri

İlaç	Doz[1] i.v.	Doz[1] Oral	Kullanılış yeri[2]
AZOTLU HARDALLAR:			
Siklofosfamid	Başlangıç: 40–50 mg/kg (2–5 günde) idame: 10–15 mg/kg	1–5 mg/kg günde	Hodgkin-dışı lenfomalar, akut ve kronik lenfositik lösemi, küçük-hücreli akciğer kanseri, Hodgkin hastalığı, pediatrik solid tümörler, meme, over, testis, endometriyum, serviks, baş-boyun kanserleri, yumuşak doku sarkomları mültipl myeloma, koriokarsinoma.
Klorambusil	—	Başlangıç: 0.1–0.2 mg/kg günde, idame 0.03–0.1 mg/kg	Kronik lenfositik lösemi, Hodgkin hastalığı, Hodgkin-dışı lenfomalar (lenfositik tipte olanlar). over kanseri.
Melfalan (Alkeran)	—	6 mg/gün 2–3 hafta 4 hafta ara	Multipl myeloma
ETİLENİMİNLER:			
	1 mg/kg 5 günde. İntravezikal: 0.2–0.4 mg/kg	—	Meme ve over kanseri, plöral ve peritoneal efüzyonlar, mesanenin yüzeyel papiler kanseri.
Altretamin	—	210–320 mg/m^2 21 günde	Over, meme, serviks, akciğer kanserleri ve lenfoma.
NİTROZOÜRELER:			
Karmustin (BCNU)	150-200 mg/m^2 6 haftada bir		Hodgkin hastalığı, Hodgkin-dışı lenfomalar, primer beyin tümörleri, maliny melanoma.
Lomustin (CCNU)	—	130 mg/m^2 oral 6–8 haftada bir	Bundan önceki gibi (+ küçük-hücreli akciğer kanseri)
Estramustin fosfat		10-16 mg/kg/gün	Prostat kanseri
ALKİL SÜLFONATLAR:			
Busulfan (Myleran)	—	1.8 mg/m^2/gün	Kronik myeloid lösemi, polisitemia vera.

1. Bu tabloda ilaçların çoğunun bir kür sırasında verilecek toplam dozları (idame dozu hariç) gösterilmiştir; günlük doz, kürün gün sayısını toplam doza bölerek bulunur. Örneğin toplam doz 5 günde verilecekse (yani kür süresi 5 gün ise), bu doz 5'e bölünür. İdame dozları bir kezde verilir. Kürler veya idame dozları arasındaki interval ilacın myelotoksik etkisinin devam süresine göre 2–6 hafta arasında değişir. Genellikle myelotoksik etki (kemik iliği depresyonu), doz-kısıtlayıcı yan tesiri oluşturur. Mekloretamin ve dakarbazin için bulantı-kusma da doz kısıtlayıcı olabilir.
2. Bu indikasyonların çoğunda alkilleyici ilaçlar genellikle tek başlarına değil, diğer gruplardan bir veya birkaç ilaç ile birlikte **kombine kullanılırlar.**

uygulanarak önlenebilir. Mesnanın dozu, siklofosfamid dozuna göre saptanır. Değişmeksizin böbrekten atılan bu bileşik mesanede idrar içindeki akrolein ile kompleks yaparak onu inaktive eder.

Mekloretamin: Alkilleyici ilaçların en eskisidir. Güçlü bir vezikandır. Bu nedenle hazırlama ve uygulanma aşamalarında dikkatli olunmalıdır. İntravenöz infüzyonla uygulanır. Mekloretamin Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfomalarda etkilidir. Bir taraftan, lenfoma hastalarında kemoterapi ve/veya radyoterapi ile yapılan diğer tedavilerde uzun süreli hastalıksız yaşam ve hatta tam şifa beklentisinin daha yüksek olması, diğer taraftan mekloretamin kullanılan olgularda miyelodisplastik sendrom ve AML gibi "ikinci neoplaziler"in gelişme sıklığının diğer ilaçlarla tedavi edilen olgulara göre belirgin oranda yüksek olması bu ilacı kullanımdan kaldırmıştır.

Klorambusil: Mekloretaminden daha az toksik ve daha yavaş etkili bir aromatik türevdir. Aromatik halkanın elektron çekici özelliği nedeniyle, mekloretamin gibi vezikan değildir. Bu nedenle oral yolla uygulanır. Vücutta **fenilasetik asid hardalına** dönüşür. Kombinasyon halinde bazı lenfomaların (Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfomalar gibi) ve kronik lösemilerin tedavisinde kullanılır. **İmmünosüpresif** ilaç olarak da kullanılır.

Melfalan: Mekloretaminin fenilalaninli, aromatik türevidir. L-Sarkolizin adı da verilir. Farmakokinetik ve fizikokimyasal özellikleri bakımından klorambusile benzer; onun gibi oral yolla uygulanır. Multipl myelom, polisitemia ve çocukluk çağı nöroblastomasında kullanılır. Meme ve over kanserinde artık pek kullanılmamaktadır. Özellikle otolog kök hücre naklinde hazırlama rejimlerinde yer alır. Ekstremitelerin malign melanomunda ve yumuşak doku sarkomunda ekstremite arteri içine bölgesel perfüzyon yapmak için de kullanılabilir. Akciğerde interstisyel pnömoni ve fibrozis yapabilir.

İfosfamid: Siklofosfamidin analoğudur. Kemik iliği üzerindeki toksik etkisi siklofosfamide oranla azdır; fakat ürotoksik etkisi daha fazladır. Nefrotoksik etkisi de vardır. Santral sinir sistemi toksisitesi de önemli yan etkiler arasında yer alır. Siklofosfamidin etkin olduğu neoplazilerde mesna ile birlikte kullanılır.

2. Etileniminler ve metilmelaminler: Bunlar **tiotepa** (aziridin, tiofosforamid) ve **altretamin** (heksametilmelamin)dir.

Tiotepa: Trifonksiyonel bir alkilleyici ilaçtır. Vezikan değildir. İntravenöz veya malign efüzyonlarda intraplevral intraperitoneal ve intratekal uygulamanın yanı sıra mesane tümörlerinde intravezikal olarak da uygulanabilir. Meme kanseri tedavisinde de yararlı olabilir.

Altretamin: Ağız yolundan verilmek suretiyle diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen over kanserlerinde kullanılabilir. Emetik etkisi güçlüdür, ayrıca nörotoksisiteye de yol açar.

3. Alkil sülfonatlar: Bu alt-grupta busulfan yer alır.

Busulfan: Ağız yolundan uygulanan bifonksiyonel bir alkilleyici ilaçtır. Geçmişte kronik miyeloid löseminin tedavisinde tercih edilen ilk ilaçtı. Ancak bugün kronik miyeloid löseminin tedavisinde imatinib mesilat kullanılmaktadır. Özellikle allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanacak olguların hazırlama rejimleri içinde siklofosfamid ile birlikte kullanılır. Uzun sürede ve nadiren oluşan kendine özgü bir yan tesiri inatçı öksürük ve ilerleyen dispnenin eşlik ettiği **pnömonitis** (busulfan akciğeri sendromu)'dur. Kemik iliği baskılayıcı etkisi güçlüdür. Hiperpigmentasyon sık yapar.

Treosulfan: Over kanseri tedavisinde ağızdan veya intravenöz ya da intraperitoneal verilerek kullanılır. Görece sık olarak ciltte pigmentasyon yapar. Akciğer bozukluğu ve hemorajik sistit yapabilir.

4. Nitrozoüreler: Kloroetil türevi nitrozoüreler olan karmustin (BCNU), lomustin (CCNU) ve semustin (metil CCNU) bu grupta yer alır.

Kloroetil türevi nitrozoüreler stabil-olmayan bileşiklerdir ve fizyolojik koşullarda spontan olarak, alkilleyici ve karbamoyllayıcı ara-ürünlere dönüşürler. Bunlar çekirdekteki makromoleküllerle aşağıdaki şekillerde etkileşirler: (i) DNA ve proteinleri monofonksiyonel olarak alkilleme, (ii) DNA iplikleri arasına köprü kurarak (çapraz-bağlanma yaparak) bifonksiyonel alkilleme, (iii) DNA ipliği ile proteinler arasında çapraz-bağ kurma, (iv) DNA ipliğini kırma ve (v) Proteinleri karbamoyllama.

Nitrozoüreler lipofilik bileşiklerdir. Mide-barsak kanalında iyi absorbe olurlar ve kan-beyin engelini geçerler. SSS'nin malign tümörlerinde etkilidirler. Diğer alkilleyici ilaçlara oranla kemik iliğini daha fazla baskılarlar. İlaca bağlı lökopeni 4-6 haftada ve trombositopeni 3-5 haftada en düşük düzeye ulaşır; genellikle 1-2 haftada düzelir. Diğer alkilleyici ilaçların çoğu gibi teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkileri vardır. Nefrotoksiktirler.

Karmustin: Ağız yolundan hızlı absorbe edilmekle beraber sadece i.v. infüzyonla uygulanır, çok çabuk metabolize olur. Etkinliği bakımından lomustime benzer. Malign glioma ve nükseden glioblastoma multiforme'de implant şeklinde lezyon içine uygulanır. Kümülatif böbrek hasarı, hepatotoksisite ve geç başlayan akciğer fibrozisi yapabilir. Hepatotoksisite önemli yan etkileri arasındadır.

Lomustin: Ağız yolundan kullanılır, diğer özellikleri karmustininkilere benzer. Malign melanoma, solid tümörler ve standart tedaviye dirençli Hodgkin lenfomanın tedavisinde kullanılır. Nörotoksisiteye ve emezise yol açabilir.

Alkilleyici ilaçların endikasyon ve dozları Tablo 36.3'te gösterilmiştir.

Estramustin: Bir estrojenle, alkilleyici bir ilaç olan klormetin'in kimyasal kombinasyonudur. Bu nedenle hem hormonal etki (testosteron düzeyinin azaltılması) ve hem de alkilleyici (antimitotik) etki yapar. Esas olarak prostat kanseri tedavisinde ağız yolundan kullanılır.

2. ANTRASİKLİNLER ve DİĞER SİTOTOKSİK ANTİBİYOTİKLER

Bu grupta görece sık kullanılan ve çeşitli mikroorganizmaların kültürlerinden elde edilmeleri nedeniyle antibiyotik niteliği taşıyan antineoplastik ilaçlar bulunur. Farmakolojide antibiyotik deyimi sadece antimikrobik ilaçlar için değil, onlar gibi, belirli mikroorganizma kültürlerinden elde edilen antineoplastik ilaçlar için de kullanılır. **Antrasiklin türevleri olan daunorubisin, doksorubisin, epirubisin, idarubisin** ve **aklarubisin** ve diğer sitotoksik antibiyotikler olan **bleomisin, daktinomisin, mitoksantron (mitozantron)** ve **mitomisin** de bu gruba girerler. **Daktinomisin** ve **antrasiklin türevleri** etki mekanizması bakımından benzerler. Antrasiklin türevi ilaçların çoğu radyomimetik nitelikte alkilleyici ilaçlar gibi **radyomimetik etkinlik** gösterir, radyoterapi ile aynı zamanda kullanılmamalıdırlar. Radyasyonun dokuya olan toksisitesini artırırlar. Oldukça belirgin derecede döneme-özgü etkinlik gösterirler.

Antrasiklin türevleri

Bu grupta aşağıdaki 5 ilaç bulunur. Doksorubisin ve daunarubisin Streptomyces peucetius adlı bir fungustan elde edilen doğal antrasiklinlerdir. İdarubisin ve epirubisin bunların yarı sentetik türevlerdir. Bunlar etki mekanizmaları ve diğer özellikleri bakımından birbirine benzerler. İdarubisin hem oral hem de parenteral yolla, diğerleri ise sadece parenteral (i.v.) uygulanır.

Antrasiklinler, radyasyonun yaptığı gibi dokularda sitotoksik etkinliği yüksek olanı **serbest radikaller** oluştururlar; bunlar dokuda oksijen ile reaksiyona girerek, sitotoksik etkili **serbest oksijen radikalleri** de oluştururlar. Bu durum hem malign hücreleri yok etmelerinde ve hem de başta kalp olmak üzere organlar üzerindeki toksik etkilerinde rol oynar. Antrasiklinler myokardda, uygulanan toplam kümülatif dozları ile orantılı bir derecede geridönüşsüz kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliğine neden olurlar. Bu nedenle hastaların tedaviden önce ekokardiyografi ile değerlendirilmesi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük olanlarda, kullanılmamaları tavsiye edilir. Myokard irradyasyonu yapılmış hastalarda veya myokard kontraktilitesini azaltan ilaçlarla birlikte kullanılmamaları gerekir.

Doksorubisin: Akut lösemilerin, Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfomaların meme ve over kanseri gibi solid tümörlerin ve çocukluk çağı (pediyatrik) malign hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Bu yerlerdekullanılan kombinasyonların önemli bir ögesidir. Fazla vezikan etkili olduğu için intravenöz verirken doku içine sızması (ekstravazasyonu) orada nekroz yapar. Bu nedenle ven içine doğrudan injekte edilmez, daha önce yerleştirilmiş hızlı akışlı i.v. infüzyon sistemi içine injekte edilir. Büyük kısmı karaciğerden safra içine itrah edilir, bu nedenle ilaç dozu serum bilirubin düzeyine göre ayarlanır. Pegillenmiş doksorubisini lipozomlar içine hapsetmek suretiyle hazırlanan **lipozomal dokorubisin** preparatlarının intravenöz verilişi, standart preparata göre daha az kardiyotoksik etki ve eksravasyon olduğunda daha az doku nekrozu yapar. Lipozomal preparatı ile daha sık olmak üzere, doksorubi-

sin el ve ayak bölgesinde, ağrılı kırmızı lekelerle kendini gösteren "el-ayak sendromu"na neden olabilir. Bu sendrom birkaç siklusluk uygulama yapıldıktan sonra belirginleşir. El ve ayağı soğutarak ve çorap ve varsa benzeri giysileri kaldırarak tedavi edilir. Bu yan tesiri doksorubisisin ile diğer antrasiklin türevleri ile olduğundan daha sık görülür.

Lipozomal doksorubisin: Etkinliği doksorubisin gibidir. Daha az kardiyotoksik olabileceğine dair veriler mevcuttur. AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu ve tedaviye dirençli over kanserinde ruhsatlandırılmıştır. Son zamanlarda etkisi daha uzun süren **pegillenmiş doksorubisinin** lipozomal şekli de kullanıma girmiştir.

Daunorubisin: Yapıca ve etkileri bakımından doksorubisine benzer. Akut lösemilerin tedavisinde intravenöz infüzyonla kullanılır. Lipozomal preparatı AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomunda kullanılır.

Epirubisin: Meme kanseri tedavisinde ve mesane içine uygulanarak (mesane instilasyonu) mesane kanseri tedavisinde kullanılır. Cilt, tırnaklar ve ağız mukozasında hiperpigmentasyon ve idrarda kırmızı renklenme yapabilir.

İdarubisin: Hem intravenöz ve hem de oral uygulanabilir. Etkileri ve yan tesirleri bakımından yukarıdaki diğer antrasiklin türevi antibyotiklere benzer Hematolojik malign hastalıkların tedvisinde kullanılır.

Aklarubisin: Birinci sıra kemoterapiye direnç gösteren veya hiç yanıt vermeyen akut miyeloid lösemide kullanılır.

Doksorubisin, daunorubisin, epirubisin ve idarubisin hakkında ilave bilgi için Kitabın 12. Baskısına bakılabilir (sayfa 331).

Sitotoksik antibiyotikler

Bleomisin sülfat: Glikopeptid yapılı bir dizi antibiyotiğin karışımından oluşan ve Streptomyces verticillus kültürlerinden elde edilen bir antibiyotiktir. Hücrelerde **serbest radikaller oluşturarak** DNA zincirlerinde kırılmalara neden olur. Diğer antibiyotiklerden farklı olarak, fakat antrasiklinler gibi oldukça güçlü radyomimetik etki yaparlar, radyasyonla birlikte kullanılmamalıdırlar. Oldukça belirgin derecede **döneme-özgü** etkinlik gösterirler. Başta G_2 olmak üzere, geç G_1, erken S, ve M dönemlerinde de etkilidirler.

Mide-barsak kanalından absorpsiyonu yeterli değildir, parenteral uygulanır. Vücutta kolayca dağılır, fakat SSS'ne geçemez. Cilt ve akciğer hariç, diğer dokularda çabuk inaktive edilir. Önemli ölçüde böbrekten atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 2-4 saattir. Böbrek yetmezliği ve akciğer sorunu olanlarda dikkatli kullanılması tavsiye edilir.

Etki spektrumu oldukça geniştir. Kombinasyon halinde, Hodgkin ve diğer lenfomalarda, testis tümörlerinde, derinin skuamöz hücreli kanseri, mesane kanseri, baş ve boyun kanserleri ve serviks kanserinde etkilidir. Hodgkin lenfomada kullanılan ve yüksek oranda tam şifaya neden olan **ABVD** kombinasyonunun öğesidir. **Üstünlük teşkil eden bir özelliği** kemik iliğinde yaptığı baskılamanın hafif olmasıdır. Bu nedenle, kemik iliğini baskılayan antineoplastik ilaçlarla yapılan tedavi rejimleri sırasında, baskılamanın geçmesi için bırakılan sürenin ortasında kullanılabilecek bir ilaçtır. İmmünolojik mekanizmaları inhibe etmez. Haftada 1 kez 15 ünite/m^2 dozunda i.m., i.v. veya s.k. olarak uygulanır. İntrakaviter kullanımda tavsiye edilen dozu 60-120 ünitedir. Kümülatif doz 400 üniteyi geçmemelidir.

En önemli yan etki, akciğerde pnömonitis ve fibrozis yapmasıdır. **Akciğer komplikasyonu,** tedavi edilenlerin yaklaşık %10'unda ortaya çıkar ve özellikle akciğer fonksiyonu yetersiz yaşlı hastalarda ölümle sonuçlanır. Bleomisin uygulanan hastalar, solunum testleri, özellikle karbon monoksid diffüzyon testi ve radyoloji ile izlenmelidir. Hiperpigmentasyon, ciltte kalınlaşma, el ayası ve dirseklerde hiperkeratoz gibi **cilt lezyonlarına** sıklıkla neden olmaktadır. Bulantı, kusma, alopesi ve alerjik reaksiyonlara (ateş, üşüme–titreme, cilt döküntüleri ve anafilaksi gibi) yol açabilir. Anafilaktik reaksiyon olasılığından dolayı, tedaviye başlarken, ilacın ufak bir **test dozunda** i.m. uygulanarak kişinin duyarlığı olup olmadığı saptanmalıdır. Bu ilacın yaptığı ateşe karşı aspirin etkilidir. Vezikan değildir. Gebelikte ve emzirme sırasında güvenliliği belli değildir.

Daktinomisin (aktinomisin D): Streptomyces parvullus'dan elde edilir. Molekülü, bir kromoforik trisiklik halka ile ona bağlı ve birbirinin aynı olan iki pentapeptid halkasından ibarettir. DNA çift-sarmalı içinde, komşu guanozin–sitozin baz çiftleri arasında enine yerleşmek suretiyle interkalasyon yapar; böylece DNA sentezini (replikasyonu) ve mRNA sentezini (transkripsiyonu) bozar. Döneme özgü-olmayan bir ilaçtır. Mide–barsak kanalından pek absorbe edilmez. Safra ve idrar yoluyla atılır. Koryokarsinoma, Wilms tümörü, testis tümörleri ve bazı sarkomların tedavisinde kullanılır. Beş günlük rejim halinde erişkinlerde günde 500 mikrogram, çocuklarda 15 mikrogram/kg dozunda i.v. infüzyonla uygulanır. Kemik iliğini baskılar. Bulantı ve kusma, diyare, ciltte döküntüler, hiperpigmentasyon, ağız ve barsakta ülser yapar. Tahriş edicidir. Teratojenik etkisi vardır.

Mitoksantron: Antrasenedion grubu bir antineoplastiktir. Yapıca doksorubisine yakından benzer. Koyu mavi renkli bir maddedir ve idrarı mavi–yeşil renge boyar. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber DNA çift-zincirinde çapraz bağlanma yaptığı ileri sürülmektedir. Hem çoğalan ve hem de çoğalmasını tamamlamış hücreleri öldürür, **döneme özgü-olmayan** bir ilaçtır. Lokal olarak yayılmış veya metastatik nitelikteki meme kanserinin tedavisinde, ayrıca Hodgkin-dışı lenfoma, akut non-lenfositik lösemi ve rezeksiyona elverişli olmayan primer hepatoselüler karsinomada kullanılır. Kemik iliğini baskılar. Myokard üzerinde toksik etkisi vardır, fakat doksorubisin ve daunorubisininkine göre hafiftir. Sık görülen bir yan tesirleri bulantı, kusma, stomatit ve alopesidir; bunlar da genellikle daha hafiftir.

Mitomisin: Diğer antibiyotik ilaçlara göre daha basit yapılı bir bileşiktir. Hücre içinde indirgendikten sonra etkinlik kazanır. DNA'yı çapraz-bağ yaparak alkiller ve sentezini bozar. Döneme özgü olmamakla beraber; geç G_1 ve erken S dönemlerinde etkinliği en fazladır. Mide–barsak kanalından absorbe edilmez. Karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize edilir. Meme kanseri, gastrointestinal kanalın yukarı kısmındaki (mide ve özofagus gibi) kanserlerde i.v. infüzyonla ve mesane kanserinde lokal (instilasyonla) kullanılır. Uzun süreli kemik iliği baskılanması ve mikroanjiopatik hemolitik anemi önemli yan etkileri arasında sayılabilir.

3. ANTİMETABOLİTLER

Neoplazmaların tedavisinde kullanılan antimetabolitler, DNA, RNA, proteinler ve diğer temel hücre komponentlerinin sentez zincirinin değişik basamaklarında **substrat veya koenzim** olarak rol oynayan çeşitli metabolitlerin analoglarıdırlar. Bu doğal (metabolit) substratları

kullanan enzimler üzerinde özgül bağlanma noktalarına karşı onlarla yarışırlar ve substratların bağlanmalarını inhibe ederek enzimin çalışmasını engellerler. Bazı antimetabolitler ise sadece doğal metabolit ile enzimin düzenleyici veya allosterik noktasına karşı yarışırlar. Diğer bazıları enzime kovalent bağla bağlanarak geri-dönüşsüz inhibisyona yol açarlar.

Antimetabolitler, alkilleyici ilaçlar gibi sık kullanılan antineoplastik ilaçlardır. **Döneme-özgü ilaçlar** olup çoğu kez çoğalma fraksiyonu yüksek tümörlerde kullanılırlar. En önemli toksik etkileri kemik iliği ve barsak mukozası üzerinedir. Fötusa, gebeliğin bütün dönemlerinde zararlı etki yapabilirler.

Antimetabolit tipindeki ilaçlar **üç alt-grupta** toplanırlar.

Folik asid antimetabolitleri

Metotreksat: Yapıca folik aside benzer. Folik asidin 4-amino- N^{10} - metil analogudur. Folik asid ve metotreksatın kimyasal yapılarının benzerliği Şekil 36.6'da görülmektedir. Folik asidin vücuttaki yararlı şekli, **folinik asid ve diğer tetrahidrofolat** türevi koenzimlerdir. Bu koenzimler, timidilatın, purinlerin, metionin ve glisinin sentezinde rol oynayan **tek-karbon transferi reaksiyonları** için gereklidir. Folik asidin, dihidrofolat (FH_2) üzerinden tetrahidrofolat (FH_4)'a dönüşümü şu şekilde olur:

$$\text{Folik asid} \xrightarrow[\text{redüktaz}]{\text{Folat}} \text{Dihidrofolik asid} \xrightarrow[\text{redüktaz}]{\text{Dihidrofolat}} \text{Tetrahidrofolat}$$

Metotreksat, **dihidrofolat redüktaz** (DHFR) enzimine bağlanarak enzimi geri-dönüşlü bir şekilde inhibe eder. Tetrahidrofolat sentezinin inhibisyonu, pirimidin timidilat ve purin nükleotidlerinin biyosentezinin durmasına yol açar. Bu yapı-taşlarının üretilmemesi hücre çoğalması için gerekli olan DNA ve RNA'nın sentezini ve enerji için gerekli olan ATP yapımını inhibe eder. Ayrıca FH_4'e dönüşemeden kalan FH_2, **dihidrofolatpoliglutamatlar** (FH_2Glu_n) ve metotreksatın **poliglutamat türevleri** (metotreksat Glu_n) şeklinde hücrede birikir; kanser hücresi içinde timidilat sentetaz ve transformilaz enzimlerinin inhibisyonundan poliglutamat metabolitleri sorumludur. Metotreksatın hücrelerdeki toksik etkileri **folinik asid** (N^5-formiltetrahidrofolat) tarafından antagonize edilir. Folik asidin kendisi, tetrahidrofolata dönüşemediğinden antidot olarak kullanılamaz.

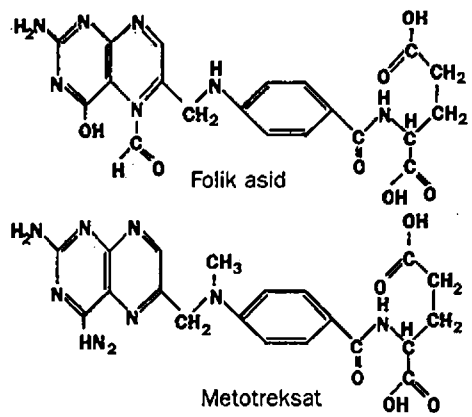
Metotreksat ağız yoluyla olağan dozda, 10 mg/m^2 verildiğine tama yakın bir oranda absorbe edilir. Plazma proteinlerine %50 gibi görece düşük oranda ve zayıf bir şekilde bağlanır. Sulfonamidler ve salisilatlar, bu ilaçla birlikte verilirlerse bağlanma oranını azaltırlar ve metotreksatın toksisitesini artırabilirler. Metotreksat tümör hücrelerinde uzun süre bağlı kalır. Antimetabolitlerin istirahat halindeki hücrelerde sitotoksik etkisi olmamakla birlikte, hücrede uzun süre kalan metotreksatın latent sitotoksik etkisi hücre bölünmeye başladığı zaman belirgin hale gelir ve hücreyi öldürür. Standart dozda kan-beyin bariyerini geçemez ve terapötik konsantrasyonlara ulaşamaz. Ancak yüksek doz uygulamalarında BOS'ta terapötik konsantrasyonlara ulaşır. Meningeal tutuluma karşı proflaktik amaçla veya tedavi için yüksek dozda i.v. veya intratekal yolla verilebilir. Böbrek yoluyla atılır ve eliminasyon yarılanma ömrü 8 saattir.

Metotreksat, birçok solid ve hematolojik neoplazinin tedavisinde kullanılan bir ajandır. Özellikle yüksek dereceli lenfoma, osteosarkom, akut lenfoblastik lösemi gibi hastalıklarda etkilidir. Ayrıca meme, testis, baş ve boyun kanseri ve mikozis fungoidesin tedavisinde de kullanılabilir.

Düşük dozlar hariç oral yolla kullanımı önerilmez. Tümörün türüne göre değişmek üzere 5 mg/m^2 ile 12 g/m^2'ye kadar değişen doz aralığında ve hergün ile 3 haftada bir değişen sıklıkta kullanılabilir. Metotraksat dozu 500 mg/m^2 ve üstünde uygulandığı zaman i.v. hidratasyon, idrar alkalinizasyonu, ilaç kan düzeyinin izlenmesi ve yeterli doz ve sürede folinik asit uygulanmasına özen gösterilmelidir. **Kalsiyum folinat ile kurtarma tedavisi** ("leucovorine rescue"), metotreksat infüzyonun sona ermesinden sonra 15 mg/m^2 kalsiyum folinatın oral veya i.v. yolla 6 saatte bir 8 veya 10 kez verilmesi olarak tanımlanır. Rasemik bir ilaç olan kalsiyum folinatın levo izomeri olan **kalsiyum levofolinat** da aynı endikasyonda yarı dozda kullanılabilir. Metotreksat, lösemi ve lenfomanın meningeal tutulumuna karşı profilaktik ve tedavi edici olarak ve menengiyal karsinomatoziste tedavi amacıyla 12 mg/m^2 (maksimum 15 mg) **intratekal** yolla uygulanır. Metotreksat, BOS tümör hücrelerinden temizlenene kadar 2-5 günde bir intratekal yolla verilir ve daha sonra iki doz daha verilerek pekiştirme uygulaması yapılır. Kemik iliği baskılanması ve mukozit en sık görülen yan tesirlerdir. Hepatotoksik ve nefrotoksik etkileri vardır, akciğerlerde infiltrasyona neden olabilir.

Rezistans oluşması: Tümör hücrelerinde mutasyon sonucu dihidrofolat redüktaz enziminin metotreksata afinitesinin azalması, rezistans gelişmesinde rol oynar. Rezistan hücrelerde metotreksata afinitesi düşük DHFR mutantlarının oluştuğu da gösterilmiştir. Ayrıca DHFR geninin aşırı ekspresyonu (gen amplifikasyonu) da rezistansta rol oynar. Metotreksat, hücrelere aktif transportla taşınır, bu mekanizmanın bozulmasının da rezistansta rol oynadığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Diğer bir rezistans mekanizması, kanser hücresinde metotreksat poliglutamasyonunun azalmasıdır.

Raltitreksed: Bir kinazolon bileşiğidir ve timidilat sentaz enzimini inhibe eder. Tıpkı metotreksat gibi poliglutamatlar üzerinden etki yapar ve daha etkilidir. Böbrekten atılır. Rezistans mekanizmaları da metotreksat ile benzerlik gösterir. Etki spektrumu geniştir ve ileri evre kolon kanseri, over ve meme kanseri ve malign plevral mezotelyoma gibi tümörlerde kullanılır. İyi tolere edilir. Yan tesirleri arasında iştahsızlık, halsizlik, diyare gibi belirgin gastrointestinal bozukluklar ve miyelosüpresyon bulunur.



Şekil 36.6. Folik asid ile metotreksat arasındaki yapı benzerliği.

Pemetreksed: Bir pirolopirimidin analoğudur. Başta timidilat sentaz olmak üzere folat metabolizmasında etkin birçok enzimi hedef alır ve bu nedenle çoklu-hedefli antifolat ("multitargeted antifolate") olarak adlandırılır. Eliminasyonu metotreksata benzer, böbrek işlev bozukluğu olan olgularda dikkatle uygulanmalıdır. Yan tesirleri arasında raltireksedde olduğu gibi gastrointestinal bozukluklar, miyelosüpresyon ve deri döküntüsü sayılabilir. Bu yan tesirleri azaltmaya yönelik olarak oral folik asid ve parenteral B_{12} vitamininin kullanılması tavsiye edilmektedir. Birçok solid tümörde etkili olmakla birlikte malign plevral mezotelyomada ve akciğerin adenokanserinde sisplatinle birlikte kullanımı önerilmektedir.

Purin antimetabolitleri

Bu grupta merkaptopurin, tioguanin, fludarabin ve kladribin vardır. Birinci ilaca yapı itibariyle benzeyen bir ilaç olan **azatioprin** antineoplastik değil, immünosüpresif olarak kullanılır (bkz. 37. Konu).

Merkaptopurin: Bir ön-ilaçtır. Hücre içinde hipoksantin-guanin-fosforibozil transferaz (HGPRT) aracılığıyla nükleotid şekli olan 6-tioinozin-5'-fosfata (T-İMP) dönüşür. Bu ara ürün, guanozin monofosfatı, difosfat haline getiren guanilil kinazın substratı olmadığı için hücrede birikir. T-İMP, antimetabolit özelliği nedeniyle, inozinatın (inozin monofosfat, İMP) adenin ve guanin nükleotidlerine dönüşümünü engeller. Membran glikoproteinlerinin sentezinin bozulması ve **membran permeabilitesinin artması** sonucu doğal guanozin difosfat türevleri hücre dışına kaçarlar. Sonuç olarak, 6-MP ve benzeri ilaçlar çeşitli temel etki mekanizmaları ile kanser hücresinde DNA ve RNA sentezini bozarak sitotoksik etki yaparlar. İmmunosüpresif bir ilaç olan azotioprin vücutta merkaptopurine metabolize edilirse de antineoplastik ilaç olarak kullanılmaz.

Mide-barsak kanalından kısmen absorbe edilir ve absorpsiyon derecesi bireyler arasında farklılık gösterir. Karaciğerde **ksantin oksidaz** enzimi tarafından **tiyoürik aside** metabolize olur, az bir kısmı ise değişmeksizin böbreklerden atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 20-60 dakikadır.

Ksantin oksidaz enziminin inhibitörü olan ve yapıca söz konusu ilaca benzeyen **allopurinol,** 6-merkaptopurinin inaktivasyonunu inhibe eder. Bu nedenle 6-Merkaptopurin, allopurinol ile birlikte kullanıldığında, dozunun 2/3-3/4 oranında azaltılması gerekir. Allopurinol, ürik asid oluşumunu azaltarak antineoplastik ilaçlar ile yapılan hücum tedavisinde hücre yıkımına bağlı olarak ortaya çıkabilen hiperürisemiyi önlemek için sıklıkla kullanılır (bkz. 66. Konu).

6-Merkaptopurin ağızdan günde 75-100 mg/m^2 (2.0-2.5 mg/kg/m^2) verilir. Genellikle bir siklus esnasında beş gün peşpeşe uygulanır. En önemli kullanım yeri akut lösemilerin tedavisidir. Ayrıca immünosüpresif ilaç olarak ülseratif kolit ve Crohn hastalığında kullanılır. En önemli toksik etkisi miyelosüpresyondur. Mukozite yol açabilir.

Rezistans oluşması: Kanser hücrelerinde purin metabolitlerine karşı rezistans gelişmesinin en yaygın mekanizması, bu ilaçları aktif metabolitlerine dönüştüren HGPRT enziminin üretiminin azalması veya durmasıdır. Mutant enzim oluştuğu ve bunun substrata afinitesinin azaldığı da gözlenmiştir. Diğer bir mekanizma, hücrenin alkalen fosfataz düzeyinin yükselmesi, böylece fosfatlı doğal nükleotidlerin ve ilaçtan oluşan aktif nükleotidin hücredeki düzeyinin düşürülmesidir. Minör nitelikte başka mekanizmalar da rezistans kazanılmasında rol oynar.

Tioguanin: Etki mekanizması merkaptopurin ile benzerlik gösterir. Hücrede, aktif metaboliti olan 6-tioguanin-5'-fosfat (6-tioGMP)'ye dönüştürülür. Ara metabolit, yaşamsal önemi olan yolakları bozar. Ayrıca DNA ve RNA'nın yapısına katılır. Böylece tioguanin çeşitli mekanizmalarla sitotoksik etki yapar. Farmakokinetik özellikleri ve toksik tesirleri merkaptopurininkiler gibidir. Akut myelositik lösemide (AML) remisyon indüksiyonu için kullanılan antrasiklin ve sitarabin kombinasyonuna üçüncü ilaç olarak eklenebilir. Sindirim kanalı mukozasında daha az toksiktir.

Fludarabin: Bir adenin analoğudur. Diğer antimetabolitlerden farklı olarak bölünmeyen hücrelerde etkilidir. Apoptozu indükler. Kronik lenfositik löseminin yanı sıra düşük dereceli lenfoproliferatif hastalıklarda tek başına veya farklı ajanlarla kombine olarak kullanılır. Kronik lenfositik löseminin tedavisinde ilk seçenekler arasında yer alır; özellikle B hücreli kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılır. AML'de de bazı protokollerin içinde özellikle sitarabin modülatörü olarak yer alır. Solid tümörlerde etkili değildir. En önemli yan etkileri arasında miyelosüpresyon ve uzun süreli güçlü immünosüpresyon yapması yer almaktadır. Fludarabin kullanımı nedeniyle hücresel immünite baskılanır ve fırsatçı infeksiyonların ortaya çıkışı riski artar.

Kladribin: Bir deoksiadenozin analoğudur. Tıpkı fludarabin gibi bölünmeyen hücrelerde ve apoptozu indükleyerek etki gösterir. Saçaklı hücreli lösemide kullanımı uzun süreli tam remisyon sağlar. Kronik lenfositik lösemi ve düşük dereceli lenfoproliferatif hastalıklarda etkinliği azdır. Miyelotoksik etkisi güçlüdür ve uzun süreli olabilir. Hücresel tipte immün yetmezlik durumuna yol açması, fırsatçı infeksiyonların görülmesine neden olabilir. Akut böbrek yetmezliği yapabilir.

Pirimidin antimetabolitleri

Bu grupta 5-fluorourasil, urasilli tegafur, kapesitabin, gemsitabin, sitarabin, klofarabin ve nelarabin bulunur.

Fluorourasil: Fluorlanmış bir pirimidin analoğudur. Tümör hücrelerinin, normal pirimidin bazı olan urasili normal vücut hücrelerine göre daha fazla kullandığının gözlemlenmesi üzerine sentezlenmiş bir ilaçtır. Vücutta önce **fluorouridilata** ve daha sonra bir deoksinükleotid olan **fluorodeoksiuridilata** (5-fluoro-2'-deoksiuridin-5'-monofosfat [FdUMP]) dönüştükten sonra etkinlik kazanır. Bu aktif metabolit, folatlı kofaktör olan $N^{5\text{-}10}$-metilentetrahidrofolat ile birlikte **timidilat sentaz** ile üçlü kompleks yaparak birleşir ve onu inhibe eder. Bu enzimin katalize ettiği uridilatın (deoksiuridin-5'-monofosfatın, dUMP) timidilata çevrilmesi reaksiyonu böylece engellenmiş olur:

Uridilat (dUMP) + CH_3 → Timidilat (dTMP)

Timidilat oluşumu azalınca, hücrede **timin sentezi** bozulur ve DNA sentezi duraklar. Ayrıca fluorourasilden oluşan fluorouridilat (FUMP), RNA yapısına katılır ve böylece protein sentezini bozar. Fluorourasil çoğalan hücreler için daha toksiktir.

Oral yolla alındığında biyoyararlanım %75'i geçmez ve değişkendir. Önemli ölçüde ilk-geçiş eliminasyonuna uğrar. Karaciğerdeki metabolizması doyurulduğunda biyoyararlanımı artar. Oral biyoyararlanımının değişkenliği nedeniyle, i.v. injeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulanır.

Eliminasyon yarılanma ömrü 0.3 saattir. Vücutta dağılımı iyidir.

Olağan doz, 425 mg/m^2 i.v. injeksiyonla 5 gün üstüste 3-4 haftada bir uygulama şeklindedir. Daha yüksek dozlarda örneğin günde 800-1200 mg/m^2 5 gün boyunca devamlı i.v. infüzyon şeklinde de verilebilir. Bazı ilaçlar 5-FU'in etki ve yan etkilerinin artmasına neden olurlar. 5-FU'in etkisini potansiyalize etmek amacıyla en sık kullanılan ilaç folinik asittir. İki ilaç birlikte gerek metastatik, gerekse adjuvan olarak kolon kanseri için uygulanmaktadır. Bu durumda, 5-FU 425 mg/m^2 ve folinik asit 20 mg/m^2 şeklinde ve genellikle 5 gün süre ile 28 günde bir verilmektedir. Karaciğer metastazlarına yönelik olarak hepatik arter kateterizasyonu ile 12-15 mg/kg/gün dozunda 5-FU veya daha az yan etkisi olması nedeniyle **fluoksuridin** (FudR) 0.2 mg/kg/gün dozunda 14 güne kadar varan sürelerle uygulanabilir. Bu yöntem karaciğer dokusunda yüksek konsantrasyon sağlar ve ilk-geçişte eliminasyonu yüksek olduğu için ilacın az bir kısmı karaciğerin ötesine, sistemik dolaşıma geçer.

Fluorourasil, mide-barsak kanalı ve meme kanserleri dahil birçok solid tümör çeşidinin tedavisinde kullanılır. Kolorektal kanser ve meme kanserinde hem adjuvan olarak hem de metastatik hastalığın tedavisinde diğer ilaçlarla kombine edilerek yararlanılır. Ayrıca over, mesane, uterus serviksi, endometriyum, prostat, baş ve boyun, pankreas, mide ve karaciğer kanserinin tedavisinde yararlı olabilir. İntravenöz injeksiyon veya intravenöz infüzyon ve duruma göre intraarteriyel injeksiyonla uygulanır. Cildin bazal hücreli kanserinde, cildin premalign lezyonlarında ve aktinik keratozda % 2-5 oranında ilaç içeren **merhem** şeklinde lokal uygulanır.

Duyarlı tümör hücreleri, fluorourasile **rezistans** kazanabilirler. İlacın aktif metabolitine dönüşümünün azalması, RNA'ya bağlanması için gerekli pirimidin monofosfat kinazın azalması, timidilat sentaz geninin amplifikasyonu veya bu enzimin afinitesinin bozulması ve tetrahidrofolatlı kofaktörün eksikliği gibi nedenler rezistansta rol oynayabilir.

Fluorourasilin başlıca **yan etkileri** gastrointestinal sistemde görülür. Görece az toksik bir kanser ilacı sayılır. Anoreksi, bulantı ve kusmanın yanı sıra mukozit doz kısıtlayıcı olabilir. Kemik iliği baskılanması görülebilir. İntravenöz infüzyon sırasında akut koroner sendroma neden olabilir. Alopesi, onkolizis, dermatit, pigmentasyon, deskuvamatif el-ayak sendromu gibi cilt toksisiteleri de görülebilir. Somnolens, serebellar ataksi ve yukarı motor nöron belirtileri gibi nörotoksik yan tesirleri ve blefarit, konjonktivit, sikatrisyel ektropion, nazolakrimal kanal stenozu gibi oküler toksisite belirtilerine neden olabildiği bildirilmiştir.

Sitarabin: Deoksisitidinin nükleozid analoğudur. Vücutta deoksisitidin kinaz ve diğer nükleotid kinazların ardışık etkimesiyle aktif metaboliti olan **sitozin arabinozid trifosfata** (ara-CTP) dönüşür. Temel etkisini nükleer DNA sentezini bozarak yapar. Ara-CTP doğal substratla yarışır ve DNA ipliği içine katılır. Bu metabolit DNA polimeraz α, β ve δ'yı inhibe eder, böylece hem DNA zincir uzaması hem de DNA onarımı bozulur. Döneme-özgü bir ilaçtır.En çok S dönemindeki hücreleri etkiler. Sitarabine'ye karşı kanser hücrelerinde **rezistans** gelişebilir. Resistans oluşmasında ara-CTP'yi oluşturan kinazların, özellikle deoksisitidin kinazın azalması ve bu aktif metaboliti yıkan enzimlerin üretiminin artması rol oynar. Mide–barsak kanalından yeterince absorbe edilmez. Karaciğerde inaktive edilir; eliminasyon yarılanma ömrü 2.5 saat kadardır.

Akut myeloblastik lösemide (AML) remisyonu indüklemek için kullanılır. Cilt altına veya intravenöz uygulanır. Lenfomatöz menenjit tedavisi için intratekal (BOS) içine verilir. Kemik iliğini güçlü bir şekilde baskılar. Kullanılırken kan tablosunun izlenmesi gerekir.

AML'de **remisyon indüksiyonunda** 12 saatte bir 100-200 mg/m^2 devamlı infüzyon veya i.v. injeksiyonla verilir. Yüksek doz uygulamasında, 2000-3000 mg/m^2 dozunda 12 saatte bir 1-3 saat boyunca i.v. infüzyonla 6-8 doz verilir. AML'de remisyon indüksiyonunun yanı sıra **pekiştirme (konsolidasyon) tedavisinde**, kronik miyeloid löseminin blastik krizinde ve akut lenfositik lösemi ve bazı malign lenfomaların tedavisinde kullanımı önerilmektedir. Bulantı ve kusma veya özellikle yüksek dozlarda ciddi mukozit ile konjonktivite yol açar. İnjeksiyon yerinde flebit görülebilir. Miyelotoksisite, hepatotoksisite ve serebeller ve serebral disfonksiyon meydana getirebilir.

Klofarabin: Reflakter akut lenfoblastik lösemi olgularında i.v. infüzyonla kullanılır. Kardiyovasküler yan tesirler, nöropati, öksürük, nefes darlığı, kaşıntı, ciltte döküntü ve terleme yapabilir.

Nelarabin: Refrakter T-hücreli akut lenfoblastik lösemi ve T-hücreli lenfoblastik lenfoma tedavisinde kullanılır. Nörotoksik nitelikte yan tesirler yapar.

Urasilli tegafur: Fluorourasilin oral yolla kullanımı ile ilgili sorunları ortadan kaldıran ve tegafur-urasil kombinasyonu olan bir ön-ilaçtır. Fluorourasilinkilere benzer indikasyonlarda kullanılmaktadır.

Kapesitabin: Oral yolla kullanılan bir fluoropirimidindir. Bir ön-ilaçtır, vücutta fluorourasile dönüşerek etkinlik kazanır. İnfüzyon suretiyle yapılan 5-FU tedavisi ile benzer etkinliktedir. Aktif metabolitin oluşabilmesi için gerekli olan **timidin ve üridin fosforilaz aktivitesi** sağlıklı dokuya oranla tümör dokusunda daha yüksektir. Bu nedenle tümörde ilaç aktivasyonu, sağlıklı dokuya kıyasla daha yüksek düzeylerde gerçekleşir. Standart dozu 14 gün süreyle ağızdan günde 2500 mg/m^2 şeklindedir; 2 doza bölünerek sabah akşam verilir. Toksisite profili, 5-FU ile benzerlik gösterir, diyare, mukozit ve el-ayak sendromu doz kısıtlayıcı olabilir.

Gemsitabin: Bir deoksisitidin analoğudur. Bu ilacın küçük hücreli ve küçük hücreli-dışı akciğer kanseri, pankreas, mesane, over ve meme kanserlerinde etkinliği gösterilmiştir. Tıpkı ara-C gibi hücre içinde aktif metabolitlerine dönüşmesi gerekir, yani bir ön-ilaçtır. Hücre içi metabolit düzeyi ilacın eliminasyon yolunu belirler. Metabolit düzeyi düşükken deaminasyon ön plandayken yüksek konsantrasyonlarda defosforilasyon ve idrarla atılım söz konusudur. Ön-ilacın hücre içine taşınma sistemlerinde ortaya çıkan değişiklikler ve ilaç metabolizmasında rol oynayan enzimlerin düzeylerinde değişiklikler bu ilaca rezistans gelişmesine yol açabilir. İlaç dozlarının karaciğer ve böbrek yetmezliğinde azaltılması gerekebilir. Doz ve uygulama aralıkları tümöre göre değişmekle birlikte sisplatinle birlikte uygulamalarda 1250 mg/m^2, 1. ve 8. günlerde, 28 günde bir uygulanır. Doz kısıtlayıcı yan tesirleri arasında kemik iliği toksisitesi vardır. Halsizlik, ateş, başağrısı gibi yan tesirlerin yanı sıra nadir de olsa akut respiratuvar distres sendromuna benzer bir tabloya kadar gidebilen akciğer toksisitesi ve hemolitik üremik sendrom görülebilir.

4. VİNKA ALKALOİDLERİ ve ETOPOZİD

Bu grupta bulunan antineoplastik ilaçlar Vinca rosea bitkisinin dimerik alkaloidleri olan **vinkristin, vinblastin** ve onların yarı sentetik türevleri olan **vindesin** ve **vinorelbin** ve Podophyllum bitkilerinden elde edilen **podofilotoksin**'in yarı-sentetik türevi olan **etopozid**'dir. Etopozid hariç bu gruptaki ilaçların primer etkileri, mitozun metafaz döneminde, mikrotübüllerden ibaret olan mitoz iğciklerinin oluşmasını önlenmektir. Mikrotübüllerin yapıtaşı olan **tübülin** moleküllerine bağlanarak onları çöktürürler ve mikrotübülleri oluşturmak üzere bir araya gelmelerini bozarlar. Sonuçta hücre bölünmesi metafazda durur ve hücre ölür. Mitoz dönemine-özgü ilaçlardır ve DNA sentezini veya yapısını bozmazlar. Nöronların mikrotübüllerinin oluşmasını da bozduklarından **nörotoksik tesirleri** de vardır. Vezikan ve teratojeniktirler.

Vinblastin sülfat: Ağız yolundan verildiğinde pek absorbe olmayan, uzun eliminasyon yarılanma ömürlü bir alkaloiddir. Testis kanseri, lenfoma gibi tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca koryokarsinoma, meme kanseri, baş ve boyun kanseri, nöroblastoma, mikozis fungoides ve histiositozis X'de de etkilidir. En sık oluşan yan tesir lökopeni, bulantı ve kusma ve alopesidir. Vinkristine oranla periferik ve santral nöropati daha az oranda görülür.

Vinkristin sülfat: Diğer bir dimerik Vinka alkaloididir. Antineoplastik etki spektrumu vinblastininkinden oldukça farklıdır. Lenfoma, Ewing sarkomu, nöroblastoma, embryonal rabdomyosarkom, küçük-hücreli akciğer kanseri, akut lenfoblastik lösemi, kronik lenfositik lösemi, meme kanseri, serviks kanseri ve mültipl myelomada etkilidir. İntravenöz yolla haftada bir 1.4 mg/m^2, maksimum 2 mg dozunda uygulanır. Vinblastinin ve diğer birçok antineoplastik ilacın aksine, belirgin kemik iliği toksisitesine yol açmaz. En önemli doz kısıtlayıcı etkisi periferik ve otonomik nöropatidir. Alopesi, bulantı ve kusma görülebilir. Vezikan olması nedeniyle damar dışına kaçması halinde ciddi sellülit ve nekroza neden olur, flebite yol açabilir.

Vindesin sülfat: Yarı-sentetik bir vinka alkaloididir. Etki mekanizması ve farmakokinetik özellikleri aynı gruptaki diğer ilaçlara benzer. Akut lenfoblastik lösemi, Hodgkin hastalığı, Hodgkin–dışı lenfomalar, meme kanseri, küçük hücreli-dışı akciğer kanseri ve malign melanomada etkilidir. İntravenöz yolla uygulanır. Yan tesirleri açısından vinblastine benzerlik gösterir.

Vinorelbin: Yarı-sentetik vinka alkaloididir. Meme kanseri ve küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde etkilidir. Belirgin miyelotoksik etkisi vardır.

Etopozid: Podophyllum türü bitkilerden elde edilen bir alkaloid olan podofilotoksin'in yarı-sentetik türevidir. Mitoz zehiri değildir, hücrenin siklusunu geç S veya G_2 döneminde durdurur. DNA hasarına yol açar. Oldukça lipofilik bir bileşiktir; gastrointestinal kanaldan yaklaşık % 50 absorbe edilir. Küçük hücreli ve küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde etkilidir. Testis kanseri, lenfomalar, koryokarsinoma, akut lösemiler ve nöroblastoma gibi tümörlerde de etkilidir. Bu tümör türlerinin dışında, primer nedeni bilinmeyen metastatik tümörlerde ve çeşitli epitelyal tümörlerde kombine kemoterapi şemaları içinde yer alır. Günde 50-100 mg/m^2 dozunda 3-5 günlük rejim halinde i.v. yolla veya ağızdan 50 mg/m^2/gün şeklinde verilebilir. Başlıca yan tesirleri arasında kemik iliği baskılanması, lenfoid hipoplazi, bulantı ve kusma, alopesi, ateş, periferik nöropati, flebit, mukozit ve kardiyotoksisite vardır.

5. PLATİN BİLEŞİKLERİ

Yapısı bakımından diğer antineoplastik ilaçlara benzeyemeyen **organik platin türevi** ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlardan tedaviye ilk giren **sisplatin**, kimyaca platin diamminodiklorür'dür. Sıvı ortamda platin elektrodlarının oluşturduğu elektriksel alanın E. coli'nin çoğalması üzerindeki etkisini incelemek üzere yapılan deneyler sırasında, elektroddan sıvıya geçen platin türevlerinin antibakteriyel ve antineoplastik etki yaptıkları farkedilmiş ve bu gözlem sayesinde sisplatin bulunmuştur.

Sisplatin: DNA çift-ipliğinde, iplikler-arası ve ipliki-çi **çapraz bağlanma** yapar; bu nedenle etki mekanizması **bifonksiyonel alkilleyici** ilaçlarınkine benzer. Sadece sis izomeri sitotoksiktir. **Döneme özgü-olmayan** bir ilaçtır.

Mide–barsak kanalından absorbe edilmez; sadece i.v. uygulanır. Dokulara, plazma proteinlerine % 90 oranında ve kısmen geri-dönüşsüz olarak bağlanır. Verilişinden sonra 4 ay süre ile böbrek dokusunda platin saptanabilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 60 saat kadardır.

Geniş spektrumlu bir antineoplastik ilaçtır. Testis, over, mesane, prostat, serviks, özofagus ve küçük-hücreli ve küçük hücreli-olmayan akciğer kanserleri, baş ve boyun kanserleri, osteojenik osteosarkom ve nöroblastoma gibi **solid tümörler**in tedavisinde kullanılır. **Miyelosüpresif etkinliği orta derecede** olduğu için kombinasyonlar için elverişli bir ilaçtır. Alkilleyici ilaçlar, antimetabolitler ve bazı bitkisel kaynaklı ilaçlarla **sinerjistik etkileşme** gösterir. İntravenöz infüzyon şeklinde tek bir gün 100 mg/m^2 dozunda veya 5 gün süreyle günde 20 mg/m^2 dozunda uygulanır.

En ciddi yan tesirleri doza-bağımlı olarak **akut böbrek yetmezliği** yapmasıdır. Glomerüler filtrasyonu bozması nedeniyle hastanın tedavi öncesinde renal fonksiyonlarının yeterli olması ve yoğun hidratasyon sağlanması gereklidir. İlaç uygulandığı sırada ve uygulanmadan sonra, diürez saatte 150 ml'nin üzerinde olmalı, diürezi artırmak için mannitol infüzyonu veya bir diüretik verilmelidir. Aminoglikozid ilaçlar, sisplatin'in nefrotoksisitesini artırırlar. Sisplatin ototoksiktir. Periferik nöropati yapabilir. Ateş ve hemoliz gibi alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Hipomagnezemi ve buna bağlı hipokalsemi yapabilir ve tetaniye yol açabilir. Hipomagnezemi ve hipokalsemi, i.v. magnezyum sülfat solüsyonu uygulanarak düzeltilir. Kemik iliği üzerindeki baskılayıcı etkisi diğer birçok antineoplastik ilacınkine oranla düşüktür. Doza-bağımlı **bulantı ve kusma** yapar. Antineoplastik ilaçlar içinde en çok bulantı ve kusma yapanlardan biridir. Bu reaksiyon fenotiazin türevi antiemetiklerle kontrol altına alınamayabilir. Yüksek emetojenik ilaçlar uygulandığında hastalara serotonin 5-HT_3 reseptör antagonistleri, deksametazon, aprepitant ve birlikte benzodiazepin türevi bir hipnosedatif verilmesi önerilir. Sisplatin, mutajenik, teratojenik ve olasılıkla karsinojenik bir ilaçtır. Daha önce tedavi edilenlerde ilacın ikinci kez uygulanması hemen başlayan anafilaktik reaksiyona neden olabilir.

Karboplatin: Sisplatin kadar güçlü antineoplastik etkinliğe sahip olan, fakat emetik etkisi, renal toksisite, ototoksisite ve nörotoksisitesi **daha düşük olan** bir sisplatin analoğudur. Miyelosüpresif etkisi sisplatinden fazladır, özellikle trombositopeniye yol açar. **İlaç dozu** hastanın glomerüler filtrasyon hızına ve ilacın kan düzeyi izlenen hastalarda önerilen eğri altındaki alan (EAA/AUC) (deyim için bkz. 6. Konu) düzeyine göre hesaplanır. Sisplatinin etkili olduğu tümörlerde kullanılabilir.

Oksaliplatin: Toksisitesi azaltılmış daha yeni bir sisplatin analogudur. Metastatik kolorektal kansere etkili ilk platin türevidir ve bu indikasyonda iki haftada bir 85-135 mg/m^2 dozunda ve fluorourasil ile birlikte verilir. Nefrotoksik ve miyelosüpresif etkisi diğer iki platin türevininkine göre zayıftır. Kümülatif dozunu kısıtlayan başlıca yan tesiri **periferik duyusal nöropati**dir. Diyare, kusma ve larengospazm da dahil olmak üzere çizgili kas spazmı yapabilir. Karboplatin gibi, bu ilacın da eliminasyon yarılanma ömrü sisplatinden kısadır.

6. TAKSANLAR

*Taxus brevifolia bitkisi*nden elde edilmiş olan, taksan türevi kompleks diterpen esterleridir. Tedaviye ilk giren taksan grubu ilaç, paklitakseldir. Taksanlar, tümör hücrelerinde, tübülin sentezinin temel taşları olan oligomerik veya polimerik substratlara bağlanarak tübülin polimerizasyonunu hızlandırarak **tübülin sentezini arttırırlar.** Böylece hücrede mikrotübül oluşumu artar. Oluşan ilave mikrotübüller mevcut olan normal mikrotübüllere bağlanarak onları stabilize eder. Sonuçta **tübülin-mikrotübül dengesi bozulur** ve sitotoksik etki ortaya çıkar.

Dosetaksel: Diğer antineoplastik ilaçlara dirençli lokal olarak ilerlemiş veya metastaz yapmış meme kanseri ile küçük hücreli-dışı meme kanseri tedavisinde kullanılır. Bu iki hastalıkta diğer antineoplastik ilaçlarla kombine edilerek başlangıç tedavisi için de kullanılabilir. Diğer kullanılış yerleri şunlardır: (i).hormon tedavisine yanıt vermeyen prostat kanseri, (ii) diğer antineoplastik ilaçlarla kombine edilerek mide adenokarsinomu ve baş-boyun kanseri ve (iii) cerrahi olarak çıkarılabilen, lenf düğümü-pozitif meme kanserinde ameliyattan sonra yapılacak adjuvant tedavi.

İntravenöz infüzyonla 75-100 mg/m^2 dozunda 21 gün arayla kullanılır. Yan tesirleri paklitaksele benzer, ayrıca belirgin sıvı retansiyonu ve bacaklarda ödeme yol açar, verilmeden önceki 3 gün ağızdan deksametason verilerek kullanılması tavsiye edilir.

Paklitaksel, sisplatin veya karboplatinle birlikte over kanserinin tedavisinde inoperabl olgular dahil birinci sıra ilaç olarak kullanılır. İlerlemiş over kanserinde topotekan ve lipozomal doksorubisin ile birlikte, ikinci sıra veya daha sonraki ilaç olarak da kullanılabilir. Metastatik veya erken evre meme kanserinde kullanılır.

Tümörün türüne göre değişmek üzere paklitaksel, 135-175 mg/m^2 dozunda üç veya yirmidört saatlik infüzyon tedavisi şeklinde 21 günde bir uygulanır.

Görece toksik bir ilaçtır. Anafilaktoid tipte aşırı duyarlık reaksiyonu oluşturabildiğinden uygulama öncesinde bir kortikosteroid, bir antihistaminik (histamin H_1 reseptör blokörü) ve bir histamin H_2-blokörü ile **premedikasyon yapılması** gereklidir. Doz-kısıtlayıcı yan tesiri miyelotoksisitedir. Alopesi, periferik nöropati, kalpte iletim bozukluğu, kas ağrısı ve hafif bulantı, kusma yapabilir.

Kabazitaksel: Daha önce dosetaksel içeren bir rejimle tedavi edilmiş hormonal tedaviye yanıt vermeyen prostat kanseri hastalarında kullanılır; birlikte prednizon veya prednizolon verilir. Tedaviye başlamadan önce paklitaksel için belirtildiği gibi antihistaminikler ve bir kortikosteroid ile **premedikasyon yapılması** gerekir. Aksi takdirde aşırı duyarlık reaksiyonu sık görülür. Mide-barsak bozukluğu, böbrek bozukluğu, kalpte ritm bozukluğu, periferik nöropati, hipotansiyon, dehidratasyon, elektrolit bozuklukları ve hiperglisemi yapabilir.

7. PROTEİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

Normal durumda hücre siklusunun sürdürülmesinde ve hücre çoğalmasında çeşitli büyüme faktörlerinin kendilerine özgül reseptörler üzerinden yaptıkları uyarıcı etki önemli rol oynar. Bu reseptörlerin çoğu, **reseptör tirozin kinaz** adı verilen reseptörlerdir (bkz.9.Konu). Bunlara daha kapsamlı bir deyimle **protein tirozin kinaz (PTK)** adı verilir. Protinleri tirozin rezidüleri üzerinden fosforile ederler, bu özellikleri ile protein treonin kinazlardan ayrılırlar. Bu tür reseptör molekülleri hücrenin sitoplazma membranı üzerinde konuşlandırılmıştır, dışarı doğru taşan, ligandı (büyüme faktörünü) tanıyan **ligand bağlama bölgesi** ve hücre içine doğru uzanan **içsel (intrinsik) tirozin kinaz etkinliği gösteren bir katalitik bölgesi** vardır. Bunlara örnek epidermal büyüme faktörü veya dönüştürücü ("transforming") büyüme faktörü -alfa (TGF-alfa) tarafından aktive edilen **epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR,** diğer adıyla ErbB1) ve onun gibi ErbB protein familyası üyesi olan **HER-2/neu (ErbB2)** ve **diğer ErbB reseptörleri**dir. ErbB grubu dışında kalan diğer birçok reseptör tirozin kinaz örnekleri de vardır (c-KİT, PDGFR, FGFR3, FLT-3, RET ve c-MET gibi) (Golan ve diğ. 2008).

Hücre sitoplazma membranı üzerinde yerleşmiş olan bazı reseptör türlerinin molekülleri üzerinde protein kinaz etkinliği olan bir bölge yoktur , fakat bunların yanı başında bazen sitoplazmik yerleşim gösteren ve reseptörle ilişkili olarak etkileşme gösteren bir **serbest PTK molekülü** vardır. Bu tip reseptörlere gelen uyarının hücre içine transdüklenmesi veya sinyallenmesi de bu sözü edilen serbest PTK molekülü aracılığı ile olur. Reseptörle ilişkili tirozin kinaz örneği JAK'lar (JAK2 ve diğer Janus kinazlar)'dır. Ayrıca hücre çoğalması ile ilişkili olan, fakat reseptörle ilişkili olmayan ("non-receptor") birçok sitoplazmik tirozin kinaz türleri bulunur. Bunlara örnek her biri bir protoonkogen ürünü olan ABL ve SRC gibi tirozin kinazlar ve bir füzyon geni olan BCR-ABL geninin ürünü bir füzyon proteini olan **BCR-ABL** adlı protein tirozin kinazdır (Şekil 36.7).

Ön bilgi bölümünde değinilen, tirozin kinaz ve diğer tür protein kinaz etkinliği gösteren ve hücre çoğalması ile ilgili uyarıların hücre membranındaki reseptörlerden hücre çekirdeğindeki gen transkripsiyonu ile ilgili süreçlere aktarılmasını (uyarının transdüklenmesini) sağlayan **transdükleme yolaklarında** *protein kinaz dizileri veya basamakları rol alırlar* (Ras-MAP kinaz yolağı, fosfatidilinozitol 3-kinaz [Pİ-3K]-AKT yolağı ve JAK-STAT yolağında olduğu gibi). Ras-MAP kinaz yolağına ERK yolağı da denilir).

Birçok reseptör tirozin kinaz türünde veya serbest protein kinazlarla ilişkili büyüme faktörü reseptörlerinde ya da transdükleme yolaklarında rol alan biyokimyasal faktörlerin genlerinde aktive edici **mutasyonların** meydana gelmiş olduğu ve bunun sonucu bu işlevsel ögelerin gen ekspresyonunun arttığı veya reseptörlerin ortamda ligand bulunmamasına karşın **konstitütif (yapısal) şekilde** kendiliğinden aktive edildiği kanser hücrelerinde gösterilmiştir.

Protein kinaz inhibitörü ilaçların kanser tedavisine girmesi, bu enzimlerin rol aldığı hücre çoğalmasının uyarılması ile ilgili biyokimyasal yolaklar hakkındaki bilgimizin artmasıyla son 20 yıl içinde olmuştur. Sorafenib ve sunitib direkt antineoplastik etkinlikten başka, **vasküler endotelyal büyüme faktörü** ve **trombositten-türeyen büyüme faktörü** reseptörlerini (VEGFR ve PDGFR'leri) bloke ederek **anjiojenez inhibitörü etkinlik** de gösterir. Tümör dokusunda yeni damar oluşumu yani anjiojenez olayının inhibisyonu, tümör dokusu yaşamını sürdürmek için ihtiyacı olan oksijen ve besleyici maddeleri alamayacağı için tümör hücrelerinin yok olmasına neden olur. Bu ilişki nedeniyle belirli ilaçların **antianjiojenik etkisi antineoplastik etkiye** dönüşür.

Reseptör tirozin kinaz inhibitörü ve benzeri diğer protein tirozin kinazların inhibitörü olan ilaçları kapsayan **protein kinaz inhibitörü ilaçlar sınıfının,** ilk kullanıma giren üyesi, ***imatinib*** adlı küçük moleküllü bir protein tirozin kinaz inhibitörüdür. Daha sonra dasatinib, erlotinib, nilotinib, sorafenib ve sunitib FDA onayı almış ve tıbbi kullanıma girmiştir. Bunlardan sonra **ponatinib, çoklu - hedeflere yönelik ("multi-targeted") protein tirozin kinaz inhibitörü** olarak geliştirilmiş ve faz 2 klinik denemeleri tamamlanmak üzeredir. Ponatibin değerlendirilmesi aşağıda yapılacaktır.

Etki mekanizmaları ve kullanış yerleri: Protein kinaz inhibitörü ilaçların kanser hücresini öldürme mekanizmaları klinikte kullanılma yerine göre imatinib bağlamında açıklanacaktır. Bu ilaç kronik myeloid lösemi (KML) ve "t(9;22) kromozom translokasyonu" taşıyan **akut lenfoblastik lösemi**nin (ALL) tedavisinde kullanılır. "t(9;22)", 9 ve 22. kromozomlar arasındaki resiprokal translokasyonu tarif eder. Bu translokasyon sonucunda Philadelphia kromozomu üzerinde yani 22. kromozomun uzun kolunda BCR-ABL füzyon geni ortaya çıkar. Bunun sonucu olarak lösemi hücrelerinde artmış tirozin kinaz aktivitesine sahip BCR-ABL füzyon proteini aşırı derecede eksprese olur ve hücrelerin çoğalması, ölmemesi gibi süreçlere yol açar. İmatinib, BCR-ABL proteinini eksprese eden lösemi hücrelerinin çoğalmasını, bu proteinin tirozin kinaz etkinliğini güçlü ve özgül bir şekilde inhibe ederek durdurur. Diğer hücreler üzerinde zararlı etkisi yoktur veya minimal derecededir. İmatinib ile tedavi edilen KML'de olguların hemen tamamında hem hematolojik hem de genetik düzeyde tam remisyon elde edilir. ALL'de ise kemoterapi ile birlikte kullanımı söz konusudur.

Bu ilaç ayrıca kök hücre faktörü reseptörü olan c-KİT adlı reseptör tirozin kinazı da inhibe eder.

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) c-KİT genindeki mutasyon sonucu, **ortamda ligand (büyüme faktörü) bulunmaksızın,** bu genin konstitütif olarak aktive edilmesi sonucu ortaya çıkarlar. İmatinib bu reseptör kinazı güçlü ve özgül bir şekilde inhibe ederek hastalığın adjuvan tedavisinde gerekse ileri evrelerinde kullanılır. İmatinib, trombositten-türeyen büyüme faktörü (PDGF, platelet-derived growth factor) reseptör geni mutasyonu bulunan myelodisplastik, myeloproliferatif hastalıkların tedavisinde ve ilerlemiş hipereozinofilik sendrom ve kronik eozinofilik lösemi türlerinin de tedavisinde kullanılır.

Protein kinaz inhibitörleri başta gastrointestinal bozukluklar olmak üzere ödem, nörolojik ve ciltle ilgili bozukluklar, kanama ve diğer çeşitli **yan tesirler** yaparlar.

Ponatinib: Yeni kuşak (üçüncü kuşak) PTK inhibitörüdür. Daha önceki PTK inhibitörü ilaçlara göre etki spektrumu daha geniş olduğu, onların etkilemediği ilaca-rezistan protein kinaz türlerini ve bu türlerin mutant formlarını etkilediği için "çoklu hedeflere yönelik ("multi–targeted") PK inhibitörü" adı verilmiştir. Ayrıca akut lenfoblastik lösemi ve kronik myeloid lösemi patojenezinde baş rolü oynayan ve lösemi hücrelerinde Philadelphia kromozomu oluşması sonucu aşırı bir şekilde üretilen BCR–ABL adlı protein kinazın bütün mutant formlarına karşı (ilaca rezistansta önemli yeri olan T315I mutantı da dahil) etkili olduğu için ponatinibe **"pan–BCR–ABL inhibitörü"** veya kısaca pan–PTK inhibitörü adı da verilir. Etkili olduğu lösemi şekillerinde hastaların sadece, Philadelphia kromozomu taşıyan (Ph+) anormal kan hücrelerini öldürür, normal hücrelere dokunmaz. BCR–ABL'nin test edilen bütün mutantlarından başka, BCR–ABL dışında kalan ve daha önceki kuşaktaki, PTK inhibitörü ilaçların etkilemediği mutant PTK türlerini de (tümör dokusu içinde anjiojeneze yani yeni damar oluşumuna katkıda bulunanlar dahil) inhibe eder.

Büyük kısmı, Ph+ lösemililerden oluşan ve daha önce uygulanan en az iki PTK inhibitörü ilaçla tedavinin başarısız olduğu kronik fazdaki hasta grubunda ponatinib ile tedavi, hastaların, %50'sinde sitogenetik yanıt (CCyr) oluşturmuştur. Pan–rezistan (daha önceki PTK inhibitörü ilaçların hepsine rezistan) olan T315I mutasyonu taşıyan hastalarda bu oran %100'e yaklaşmıştır (Eiring et al; 2011). Ponatinib Aurora kinazları familyasındaki kinazlara ve tedavi bakımından anlamlı olan FLT3, FGF, VEGF, PDFF, c–kit gibi kinazlara karşı da güçlü inhibitör etkinlik gösterir.

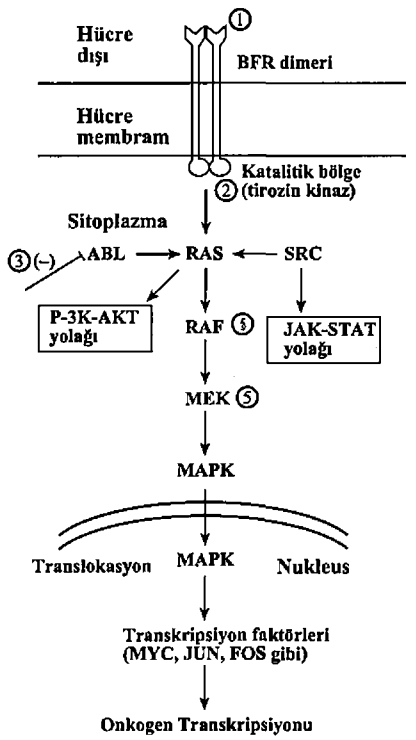
Kan hücrelerini tutan PTK mutasyonlarından başka, hormon reseptörü –pozitif meme kanseri, endometriyum kanseri, myeloma gibi solid tümör hücrelerinde oluşan PTK mutant formları da, potaninibin hedef aldığı ve etkili bulunduğu mutant formlar arasındadır.

Tirozin kinazların fibroblast büyüme faktörü familyasının üyeleri olan dört kinazın da (FGFR1, 2, 3 ve 4) birçok kanser çeşidinde kontrolden kaçtığı ("disregüle olduğu") saptanmıştır. Bu bozukluğu gösteren endometriyum, mesane, mide, meme, akciğer ve kolon kanserleri gibi kanserleri temsil eden 14 hücre hattından ("cell lines") oluşan bir deney panelinde ponatinibin normal Ba/F3 hücrelerine dokunmadan, adı geçen kanser hücrelerinin çoğalmasını güçlü ve selektif bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur (Gozgit et al., 2012). Ponatinibin bir diğer üstünlüğü eliminasyon yarılanma ömrünün uzunluğu (16–20 saat) ve bu nedenle ağızdan günde bir doz ilaç vererek tedaviye olanak vermesidir.

Protein reseptör kinaz inhibitörleri solid tümörlerde de etkili olmaktadır. Örneğin erlotinib ve gefitinib akciğer adenokanseri olup EGFR mutasyonu taşıyanlarda 1. basamak tedavi olarak yer bulmaktadır. Lapatinib HER2 pozitif metastatik meme kanserinde, sunitinib metastatik renal hücreli karsinoma ve imatinibe dirençli GIST'de ,sorafenib ise metastatik renal hücreli karsinom ve hepatosellüler karsinomda endikasyon almıştır.

8. TOPOİZOMERAZ I İNHİBİTÖRLERİ

Bu grupta *Campotheca acuminata bitkisi*nden elde edilen bir alkaloid olan **kampotesin**'in yarı-sentetik türevleri



İlaçlar ve etki yerleri
1: Setuksimab ve trastuzumab
2: Gefitinib ve erlotinib
3: İmatinib ve dasatinib
4: Sorafenib
5: MEK inhibitörleri (deneme döneminde)

Şekil 36.7. Büyüme faktörlerinin hücre membram içindeki bir transmembranal segmentli büyüme faktörü reseptörü (BFR), örneğin epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGRF) üzerinde yaptığı **uyarının** *RAS-MAP (mitojenle aktive edilen protein) yolağının* aktivasyonu ile çekirdekte **gen transkripsiyonu sürecine aktarılması (transdüklenmesi).** ABL ve SRC reseptörsüz sitoplazmik protein kinazlardır ve RAS'ı uyararak RAS-MAP yolağının aktivasyonuna katkıda bulunur. Ayrıca RAS hücre çoğalması ile ilgili paralel diğer transdükleme yolaklarından Pİ-3-AKT yolağını ve SRC JAK-STAT yolağını aktive eder. Oklar aktivasyonu (fosforilasyon) ve (–) inhibisyonu gösterir. (Golan ve diğ., 2008'den yararlanılarak hazırlanmıştır).

olan iki ilaç, **irinotekan** ve **topotekan** bulunur. Bu iki ilaç hücre çekirdeğinde, mitoz-arası dönemde süpersarmal (superhelix) şeklinde birbirine dolanmış halde bulunan iki DNA ipliğini mitoz öncesi, replikasyona (her bir iplikten birer kopya oluşmasına) hazırlamakla görevli iki topoizomeraz enzimden biri olan **topoizomeraz I**'e bağlanarak onu inhibe eder. Topoizomeraz I iki iplikten birini koparta-rak supersarmalın sarmallığını geçici olarak düzeltir, böylece DNA'nın kopyasını çıkartan replikasyon enzimlerinin ipliğe yanaşmasını ve işlevini yapmasını mümkün kılar. Koplayama tamamlandıkça, kopan DNA ipliğinin kopma sonucu oluşan iki ucu birbiri ile bitiştirilir ("splicing, kesip bitiştirme olayı), iplikler tekrar birbirine dolanarak normal süpersarmal durumlarına geçerler. **Topoizomeraz I ve II'nin işlevleri** birbirine esas olarak benzer. Topoizomeraz iki DNA ipliğini birden kırar ve işlevine, topoizomeraz inhibitörü antibakteriyel ilaçlar bağlamında 16. Konuda değinilmiştir. İrinotekan ve topotekan topoizomeraz I enzimini inhibe ederek tümör hücrelerinin bölünmesini ve çoğalmasını durdurarak tümörü küçültür.

İrinotekan, metastatik kolorektal kanserde tek başına veya fluorourasil/folinik asidle kombine edildiğinde etkilidir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü eksprese eden metastatik tümörlerin tedavisinde **setuksimab** ile de kombine edilebilir. Ayrıca fluorourasil/folinik asid ve bevasizumab ile birlikte metastatik kolon veya rektum kanserinin ilk sıra tedavisi için de kullanılabilir. Standard dozu 3 haftada bir 350 mg/m^2 olarak bildirilmekte ise de birlikte verilen kemoterapötiklere ve tedavi aralıklarına göre değişen dozlarda intravenöz infüzyonla uygulanabilir. Doz-kısıtlayıcı **yan tesirleri** arasında nötropeninin ön planda olduğu miyelosüpresyon ve gecikmiş ishal bulunur. Asteni, anoreksi, alopesi, bulantı ve kusma da görülebilir. Akut kolinerjik sendromla birlikte erken dönemdeki ishal atropin premedikasyonu ile önlenebilir. Özellikle hiperbiluribinemi ile seyreden hepatik disfonksiyon durumlarında doz ayarlanması gerekir. Glioblastoma multiformenin tedavisinde bevasizumab ile birlikte, küçük hücreli akciğer kanserinde sisplatin ile veya tek ajan olarak kullanılır.

Topotekan, ilk sıra veya daha sonraki tedavi başarısız kalınca metastatik over kanserinde kullanılır. İlerlemiş

TABLO 36.3
Protein kinaz inhibitörlerinin kullanıldığı yerler*

İlaç	İndikasyonları
Dasatinib	İmatinib dahil daha önceki tedavilere dirençli olan veya dayanıksızlık gösteren kronik myeloid lösemi tedavisi Daha önceki tedavilere dirençli olan veya dayanıksızlık gösteren akut lenfoblastik lösemi tedavisi
Erlotinib	Gemsitabin ile kombine edilerek metastatik pankreas kanseri tedavisi EGFR mutasyonu taşıyan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücre– dışı akciğer kanserinin 1. sıra tedavisinde Daha önce yapılan tedavilerin başarısız kalmasından sonra, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücre–dışı akciğer kanseri tedavisi (dosetaksel alternatifi olarak)
Gefitinib	Epidermal büyüme faktörü reseptörlerinde aktive edici mutasyonlar olan ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli-dışı akciğer kanseri tedavisi
Lapatinib	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2'sini (HER2'yi) aşırı eksprese eden ilerlemiş veya metastatik meme kanseri tedavisi (sitotoksik veya aromataz inhibitörleriyle birlikte)
Nilotinib	İmatinib dahil önceki PTK inhibitörü tedavilerine direnç kazanmış olan veya dayanıksızlık gösteren kronik myeloid löseminin tedavisi
Pazopanib	İlerlemiş renal hücreli kanserli hastaların birinci sıra tedavisi ve ilerlemiş kanser için daha önce sitokin tedavisi görmüş renal hücreli kanser hastalarının tedavisi
Sorafenib	İnterferon alfa veya interlökin ile tedavinin başarısız kaldığı ya da kontrindike olduğu ilerlemiş renal hücreli kanserin tedavisi Hepatoselüler kanser tedavisi
Sunitib	İlerlemiş veya metastatik renal hücreli kanserin tedavisi İmatinibin başarısız kalmasından sonra cerrahi rezeksiyon yapılamayan veya metastaz yapmış malign gastrointestinal stromal tümörlerin (GİST'lerin) tedavisi Rezeksiyon yapılamayan veya metastatik nöroendokrin pankreas kanseri

* İmatinibin kullanılış yerleri için metne bakınız.

over kanserinde paklitaksel ve lipozomal doksorubisin ile kombine edilir. Ayrıca küçük hücreli akciğer kanserinde de ikinci sıra tedavide kullanılır. En önemli doz-kısıtlayıcı yan tesiri, kemik iliği baskılanmasıdır. Ağır nötropeni ve trombositopeniye yol açabilir. İrinotekanla görülen diğer yan tesirler bu ilaçla da daha az oranda da olsa görülebilmektedir.

9. MONOKLONAL ANTİKORLAR

Büyüme faktörlerini (BF'leri) veya onların reseptörlerini antijen olarak kullanmak suretiyle **biyoteknoloji yöntemleriyle** üretilen **"anti-BF" veya "anti-BF reseptörü" monoklonal antikorları** ilaç olarak uygulandığında vücutta onlarla bağlanarak onları bloke eder. Böylece antitümoral etki oluşturur. Farmakoloji bakımından **immünojik antagonist** sayılırlar. İntravenöz infüzyonla verilirler. Yüksek fiyatlı ilaçlardır.

Bevasizumab: Vasküler endoteliyal büyüme faktörünü (VEGF) bağlayarak onu inhibe eden monoklonal antikordur. Tümör dokusunda **anjiojenezi (neovaskülarizasyonu) inhibe eder.** Aşağıdaki durumların tedavisinde kullanılır: Metastatik meme kanseri, metastatik kolorektal kanser, skuamöz hücre olmayan küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde endikasyona uygun olarak kullanılır ve metastatik renal hücreli kanser ve yüksek dereceli glial tümörlerde de endikasyon-dışı (onaysız) kullanılabilir. Barsak perforasyonu ve tıkanması dahil ciddi gastrointestinal bozukluklar, hipertansiyon ve pulmoner hipertansiyon dahil kardiyovasküler bozukluklar, nöropati ve ciltte kuruma, diskolorasyon ve diğer bozukluklar yapabilir.

Panitumumab: Epidermal büyüme faktörü reseptörünü bağlayıp bloke eden bir monoklonal antikordur. Daha önce yapılan kombine kemoterapinin başarısız kaldığı, EGFR eksprese eden, KRAS geni mutasyonsuz, metastaz yapmış kolorektal kanser tedavisinde kullanılır. İnfüzyonu sırasında aşırı duyarlık reaksiyonuna neden olabilir.

Rituksimab: B tipi lenfositlerin CD20 antijenine bağlanarak bu hücreleri lizis yapmak suretiyle yok eden B-hücrelerine özgül bir monoklonal antikordur. Tümör yükü fazla olan hastalarda **tümör lizis sendromu** yapabilir.

Foliküler Hodgkin-dışı lenfomada tek başına veya radyoterapi ya da kombine kemoterapiyle ile birlikte kullanılır. Ayrıca diffüz büyük B-hücreli Hodgkin-dışı lenfomada diğer kemoterapötiklerle ile birlikte etkilidir. Özellikle ilk kez infüzyonu sırasında **sitokin salıverilmesi sendromu** (ateş, üşüme-titreme, ciltte alerjik döküntü ve kaşınma, anjioödem, bronkospazm, nefes darlığı, bulantı ve kusma, yüzde kızarma gibi belirtiler eşlik eder) oluşturabilir. Resusitasyon olanağı olan hastanelerde kullanılmalıdır.

Setuksimab: Epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR'ye) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. EGFR eksprese eden, diğer ilaçlara refrakter metastatik kolorektal kanserde irinotekanla birlikte ve lokal olarak ilerlemiş skuamöz hücreli baş ve boyun kanserinde radyoterapi ile birlikte kullanılır. **Akut anafilaktik reaksiyon** yapabildiğinden resusitasyon olanağı olan yerlerde kullanılmalıdır. İnfüzyondan önce hastaya **antihistaminik** verilmelidir.

Trastuzumab: İnsan epidermal büyüme faktörü-2 (HER2)'ye bağlanarak onu bloke eder. HER2'yi aşırı miktarda eksprese eden ve belirli koşulları taşıyan meme kanserinde gerek adjuvan tedavide gerekse metastatik hastalıkta duruma göre bir taksanla veya bir aromataz inhibitörüyle birlikte ya da tek başına kullanılır. İntravenöz infüzyonla verilir. Resusitasyon olanağı olan yerlerde uygulanması gerekir. Antrasiklin türevi kanser ilaçlarıyla kombine edilmemelidir, miyokardi üzerindeki toksisiteyi arttırır.

Radyoimmünokonjügatlar: Radyoizotopla işaretlenmiş monoklonal antikorlardır. Tümör hücrelerini yok edecek radyoizotopun bu hücrelere bağlanmasını yani radyoizotopun hedefe yöneltilmesini sağlarlar. Bu amaçla iki ilaç kullanılır.

İbritumomab, yttrium 90 ile işaretlenmiş anti-CD20 monoklonal antikordur. Özellikle düşük dereceli Hodgkin-dışı lenfomanın tedavisinde etkindir.

Tositumomab, iyot 131 ile işaretlenmiş anti-CD20 monoklonal antikordur. Önceki ilaç gibi, özellikle düşük dereceli Hodgkin-dışı lenfomanın tedavisinde etkilidir.

10. DİĞER SİTOTOKSİK ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

Altretamin: Diğer tedavi rejimlerinin etkisiz kaldığı **ilerlemiş over kanserinin** tedavisi için kullanılan bir ilaçtır. Ağızdan verilir. Sık bulantı–kusma yaptığı için antiemetik profilaksi gerekir. Periferik ve santral nöropatiye yol açar. Böbrek ve karaciğer toksisitesine yol açabilir.

Amsakrin: Aminoakridin türevi bir ilaçtır. DNA'nın interkalasyonu yoluyla yeni DNA sentezini inhibe eder. Esas olarak **döneme özgü-olmayan** bir ilaçtır. Tedaviye yanıt vermeyen akut myeloid lösemide remisyon elde etmek amacıyla kullanılır. İntravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Doz kısıtlayıcı yan tesiri kemik iliği baskılanmasıdır.

Arsenik trioksid: Bir inorganik arsenik bileşiğidir. Akut promyelositik lösemide daha önce uygulanan retinoid içeren kombine kemoterapinin başarısız kaldığı veya bu tedaviden sonra nükseden olgularda intravenöz infüzyonla kullanılır. Kardiyotoksik bir ilaçtır ve EKG'de QT aralığını uzatır.

Beksaroten: Hücrelerde hücre farklılaşması ve çoğalmasında rol oynayan sitoplazmik bir transkripsiyon faktörü olan retinoid X reseptörünü aktive eder (agonist etki yapar). Cildin T-hücreli lenfomasının cilt belirtilerinin tedavisinde daha önce yapılan sistemik tedaviye yanıt vermeyen olgularda ağız yolundan kullanılır. Kemik iliği ve immün sistemi minimal derecede baskılar. Hiperlipidemi, hipotiroidizm, başağrısı ve cilt döküntüleri yapar.

Bortezomib: Bir boronik asid türevidir. Hücrelerde hücre siklusu, apoptoz ve malign hücreye dönüşümle ilgili diğer süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayan **proteazom-aracılı protein yıkımını,** inhibe eder. Proteazomun 20S katalitik altbirimine bağlanarak onu bloke eder. Mültipl myeloma hücrelerinde çoğalmayı inhibe eder ve apoptozu indükler. Diğer tedavilere refrakter **mültipl myelomanın tedavisinde** intravenöz injeksiyonla kullanılır. Ciddi yan tesirleri görece azdır. Periferik nöropati, trombositopeni, gastrointestinal bozukluklar, pireksi (ateş), yorgunluk ve postüral hipotansiyon yapar. Klinik araştırmalar düzeyinde hematolojik malignitelerin yanı sıra bazı solid tümörlerde de denenmektedir.

Dakarbazin ve temozolomid: Dakarbazin atipik bir alkilleyici ilaçtır ve temozolomid ona yapıca benzeyen bir ilaçtır. Dakarbazin intravenöz infüzyonla verilir ve metastatik melanomun ve kombinasyon içinde yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde kullanılır. Hodgkin hastalığı tedavisinde kullanılan **ABVD kombinasyonunun** (doksorubisin [Adriamycin], bleomisin, vinblastin ve dakarbazin) öğesidir. Belirgin kemik iliği süpresyonu yapar ve güçlü emetojenik etkisi vardır. Nadiren karaciğer ven trombozu ve buna bağlı karaciğer nekrozu yapabilir.

Temozolomid lipofilik bir ilaçtır ve beyin dokusuna girer. Radyoterapi ile birlikte glioblastoma multiforme'nin başlangıç tedavisinde ve ayrıca malign gliomanın ikincisıra tedavisinde ağızdan kullanılır.

Hidroksikarbamid (hidroksiüre): Yapıca üreye benzeyen bir ilaçtır. DNA sentezinin ön basamaklarında rol oynayan **ribonükleozid redüktaz** enzimini inhibe ederek deoksinükleotid oluşumunu engeller. **S dönemine-özgü** antineoplastik etki gösterir. **Kronik miyeloid lösemide** kullanılır. Bu endikasyonu dışında polisitemia vera ve diğer myeloproliferatif hastalıklarda da yararlıdır. Ağız yolundan verilir. En önemli yan tesirleri kemik iliği baskılanması ve sindirim sistemi ile ilgili olanlardır. Seyrek olarak bulantı, kusma, stomatit ve alopesi yapar.

Krisantaspas (asparajinaz): *E. coli* ve *Erwinia chrysanthemi* kültürlerinden hazırlanan bir enzimdir. Asparajin amino asidinin, aspartik asid ve amonyağa hidrolizini katalizler. Böylece vücutta asparajin stoğunu azaltır. Bazı lösemi türlerinde malign hücrede aspartik asidi asparajine dönüştüren asparajin sentaz enzimi azaldığından, bu hücreler canlılıklarını korumak için gerekli asparajini kandan almak zorundadırlar. Asparajinaz parenteral yolla verilir ve plazma kompartmam içinde günlerce yeterli düzeyde kalır. Bu süre içinde **plazmanın asparajini,** bu enzim tarafından aspartik aside dönüştürülerek ortadan kaldırılır. Sonuçta, canlılık ve DNA ve RNA, protein sentezi için kandaki asparajine bağımlı olan tümör hücreleri yok edilir. Asparajinaz **döneme-özgü** bir ilaçtır ve etkinliğini G_1 döneminde gösterir. Normal doku hücrelerinden bazıları için de, tümör hücresi derecesinde değilse bile, asparajin gereklidir.

Krisantaspas, **akut lenfoblastik lösemi tedavisinde** kullanılır. Ayrıca lenfoblastik lenfoma tedavisinde de yeri vardır. Diğer ilaçlara göre önemli bir üstünlüğü kemik iliğini baskılamamasıdır. Genellikle prednizon ve vinkristin gibi diğer antineoplastik ilaçlarla kombine edilir. En sık görülen **yan tesirleri** pıhtılaşma faktörlerinin ve antitrombotik faktörlerin sentezinin inhibisyonuna bağlı pıhtılaşma bozuklukları, tromboz ve kanama, pankreatit, insulin sentezinin bozulmasına bağlı hiperglisemi ve albümin sentezinin bozulmasına bağlı hipoalbüminemi ve alerjik ve anaflaktik reaksiyonlardır.

Mitotan: İnsektisid bir ilaç olan DDT'nin iki klorlu türevidir. Adrenal korteks hücrelerinde selektif sitotoksik etki yapar. Sadece ilerlemiş veya inoperabl adrenokortikal kanserlerde ve Cushing sendromunun tedavisinde kullanılır. Fazla toksik bir ilaçtır. Ağız yolundan verilir. Tedavinin etkinliği idrarda serbest kortizol atılımının izlenmesiyle yapılır. Kortizol düzeyi düştükten sonra eksikliği gidermek için dışardan ilaç olarak **hidrokortizon** verilir. En önemli **yan tesirleri** bulantı, kusma, iştahsızlık, nörotoksisite, hipogonadizm ve tiroid bozuklukları yapar.

Pentostatin: Bir nükleozid analoğudur. Adenozin deaminazın güçlü bir inhibitörüdür. Purin metabolizması ile ilgili olan adıgeçen enzim, bütün lenfoid hücrelerde bulunmakla birlikte en yüksek düzeyde T hücrelerinde saptanmıştır. Enzimin inhibisyonu, tümör hücrelerinde deoksiadenozin trifosfat (dATP)molekülünün birikmesine yol açarak hücre proliferasyonunu inhibe eder. Saçaklı hücreli lösemide intravenöz yoldan kullanılır. Fazla toksik bir ilaçtır.

Porfimer sodyum ve temoporfin: Bu iki ilaç malign tümör dokusunda birikir. Lazer ışınıyla aktive edilince sitotoksik etki yapar ve tümör hücrelerini öldürür. Bu tür tedaviye **fotodinamik tedavi** denilir. İlki küçük hücreli-dışı akciğer kanseri ve ikincisi ilerlemiş baş ve boyun skuamöz hücreli kanseri ve tıkayıcı özofagus kanserinin tedavisinde kullanılır. İkisi de intravenöz injeksiyonla kullanılır.

Prokarbazin: Dakarbazin'in metilhidrazin türevidir. Dakarbazin gibi atipik bir alkilleyicidir. Onun gibi Hodgkin hastalığı tedavisinde ağız yolundan kullanılır. Lipofilik bir ilaçtır ve beyine girebilir. Görece fazla toksik bir ilaçtır. Vücutta oluşan bir metaboliti monoamin oksidaz enzimini bloke eder; bu nedenle fermante edilmiş peynirler gibi fazla tiramin içeren besinlerin tiramin reaksiyonu yapmasına ve alkolün yıkımını yavaşlatarak alkol alındığında disülfiram benzeri reaksiyona neden olur.

Talidomid: 1950'lerde hipnosedatif ilaç olarak çıkartılmış ve sonra *talidomid faciası* diye nitelenen ciddi teratojenezis olayındaki rolü nedeniyle yasaklanmıştır (bkz. 14. Konu). Ancak aşağıdaki indikasyonlarda yararı zararına ağır bastığı için antineoplastik olarak son zamanlarda kullanıma girmiştir. 65 veya daha yukarı yaştaki hastalardaki tedavi edilmemiş *multipl myelom*anın veya bu hastalığı taşıyan ve kalple ilgili risk faktörleri gibi diğer hastalıkların bulunması nedeniyle yüksek dozlu kemoterapiye uygun olmayan hastaların birinci sıra tedavisi olarak melfalan ve prednizolonla kombine edilerek ağızdan kullanılır. Prelösemik bir durum olan *miyelodisplastik sendrom* tedavisinde de yararlı olabilir. Ayrıca akut eritema nodosum leprosum adlı lepra tipinin tedavisinde yararlıdır. Belirtilen hastalıklarda olasılıkla *anti-TNF-alfa* etkinliği, lökosit migrasyonu ile ilgili hücre yüzeyi adezyon moleküllerini azaltması ve lezyonlu bölgede anjiojenezi engellemesi nedeniyle *antineoplastik, immünomodülatör* ve *antiinflamatuvar* etkinlik gösterir. Periferik nöropati ve tromboembolizm yapabilir. **Güçlü teratojenik etkinliği vardır.** Gebelerde kullanılmaz ve üretkenlik çağındaki kadınlarda ihtiyatlı olunmalı ve önlem alınmalıdır.

Lenalidomid: Yapıca talidomide benzeyen immünomodülatör, antineoplastik ve antianjiojenik etkili bir ilaçtır. Deksametazon ile kombine edilerek talidomid gibi multipl myeloma tedavisinde kullanılır. Venöz tromboembolizm ve ağır nötropeni yapabilir. Teratojenik etkisi de vardır.

Trabektedin: Antrasiklinler ve ifosfamid ile yapılan birinci-sıra tedavinin başarısız kaldığı veya kontrindike olduğu ilerlemiş yumuşak doku sarkomunun tedavisinde intravenöz infüzyonla kullanılır. Hepatotoksik ve güçlü emetojenik etkisi olduğu için bunları önlemek amacıyla deksametazonla birlikte infüze edilir.

Tretinoin: Güçlü bir A vitamini analogu retinoiddir; kimyaca A vitaminin asid türevidir (bkz. 91. Konu). A vitamini eksikliğinin deney hayvanlarında ve doku kültürlerinde metaplazi ve neoplazma oluşmasına yol açtığının gözlenmesi, güçlü A vitamini analoglarının antineoplastik ilaç olarak geliştirilmesine yol açmıştır. Halen varolanların en güçlüsü olan tretionin **akut promiyelositik lösemi**nin tedavisinde remisyon indüksiyonunda tek başına veya kemoterapi ile birlikte oral yolla kullanılır. Bu şekilde kullanımı ile gerek remisyon oranı gerekse hastalıksız sağkalım, standart AML tedavisindekinden belirgin olarak üstün bulunmuştur. Bu hastalıkta farklı kromozomlarda bulunan "promiyelositik lösemi geni" ile "retinoik asid reseptör α geni", resiprokal translokasyon ile bir araya gelerek yeni bir *füzyon geni* oluşturmuşlardır. Miyeloid dokuda retinoik asid reseptörleri yetersiz kaldığı için miyeloid hücre olgunlaşması promiyelosit evresinde durur. Bu şekilde akut promiyelositik lösemi klinik tablosu ortaya çıkar. İlaç şeklinde tretinoin verilerek yetersiz sayıdaki reseptörlerin daha

fazla uyarılması bu bozukluğu gidererek promiyelositlerin farklılaşıp olgunlaşmasını sağlar. Kanserde, zemindeki **genetik anomaliye yönelik bir tedavi** yaklaşımının başarılı olduğunu göstermesi bakımından tretinoin tedavisi önemli bir aşamayı temsil eder.

II. HORMONLAR ve HORMON ANTAGONİSTLERİ

Hormonal faktörler hedef dokularda bazen baskılayıcı, çoğu zaman da uyarıcı özellik gösterirler. Normal dokuların bu özelliği neoplastik süreçlere de yansır ve kanser tedavisinde etkin bir yaklaşım olan hormonal tedavinin kullanılmasının rasyonelini oluşturur. Bu amaçla tümörün bağımlı olduğu hormonu salgılayan organ çıkartılabilir ve bu yöntem **cerrahi ablasyon** olarak adlandırılır. Meme kanserinde overlerin, prostat kanserinde testislerin çıkartılması buna örnek olarak verilebilir. Endokrin bezin ablasyonu, **kimyasal ablasyon** şeklinde de yapılabilir. Örneğin adrenal korteks tümörlerinde mitotan veya eskiden aminoglutetimid kullanılması adrenal korteks hormonlarının salgılanmasını ortadan kaldırır. Bazı ilaçlar hormon sentez eden organ veya dokuda hasar yaratmadan sadece hormon sentezini inhibe edebilir; over ve diğer dokularda estradiol sentezini katalizleyen aromataz enzimini inhibe eden ilaçlar formestan, anastrozol ve letrozol buna örnek olarak verilebilir. Hormona-bağımlı tümör dokusunda hormon reseptörünün **kompetitif antagonistleri** veya **parsiyel agonistleri** olan ilaçlarla da tedavi yapılabilir (örneğin östrojen reseptör antagonisti tamoksifen ve androjen reseptör antagonisti flutamid veya bikalutamid ile). Ayrıca meme kanserinde kullanılan androjenik steroidler ve prostat kanserinde kullanılan östrojenik steroidler gibi **fizyolojik antagonistler** de tedavide etkin olabilir. Tümörlü dokuyu stimüle eden hormonu salgılayan ön hipofiz hücrelerinde desensitizasyonla blok yapan **GnRH analogları** gibi ilaçlar da tedavide kullanılır (örneğin meme ve prostat kanserinde).

Hormon veya hormon antagonisti niteliğindeki antineoplastik ilaçlar **sitotoksik etki değil, sitostatik etki** yaparlar ve uzun süreli uygulanmaları önerilir. Diğer antineoplastik ilaçlarla çapraz-rezistans ilişkileri yoktur. Yan tesirleri diğer antineoplastiklere göre oldukça farklı ve görece selimdir. Bu elverişli özellikleri nedeniyle, hormon veya hormon antagonisti ilaçlar, **bazen diğer antineoplastik ilaçlarla kombine** olarak kullanılırlar ve başlangıç tedavisi için tercih edilirler.

Glukokortikoidler: Lenfoid dokuda proliferasyonu inhibe ederler ve böylece **lenfolitik** etki yaparlar; ayrıca mezenkimal dokunun proliferasyonunu engellerler. Glukokortikoidler, akut lenfoblastik veya akut farklılaşmamış (diferansiye olmamış) lösemiler, Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfomalar ve multipl miyelomada tedavi amacıyla kullanılırlar. Bunun dışında diğer ilaçların yol açtığı yan tesirlerin azaltılması, örneğin kemoterapiye bağlı kusmalarda antiemetik ilaçlarla olan sinerjistik etki veya trombositopeniye bağlı kanamalarda damar duvarı stabilizasyonu sağlanması ya da hepatotoksik ilaçlarla birlikte karaciğeri koruma amaçlarıyla kullanılırlar. Radyoterapi sırasında veya tanı anında tümöre bağlı ödemin sorun yarattığı bölgelerde (örneğin beyin ve mediastende) ödem oluşmasının önlenmesi veya ödemin giderilmesi, paraneoplastik veya kemik metastazlarına bağlı hiperkalseminin tedavisi, hipofiz ön lobunun baskılanması, kimyasal adrenalektomi nedeniyle ortaya çıkan glukokortikoid hormon eksikliğinin düzeltilmesi ve antineoplastik ilaçlara bağlı alerjik-anafilaktik reaksiyonların veya fibrozisin önlenmesi ve tedavisi amacıyla da kullanılırlar.

Bu gruptaki ilaçlar içinde en sık kullanılanı prednizondur. Antineoplastik tedavide bu ilaçları **yüksek dozda** kullanmak gerekir, örneğin prednizon 50-100 mg/gün ve bazen daha yüksek dozlarda uygulanır. Kortikosteroidlerin tümör tedavisinde yüksek dozda kullanılmaları yan tesirlerinin daha fazla olmasına yol açar. Su ve tuz tutulması, hiperglisemi, gastrik irritasyon, aydede yüzü, hipertansiyon, osteoporoz, immünosüpresif etkilerinden dolayı infeksiyona eğilim, bu yan tesirlerden bazılarını teşkil eder. Ciddi sonuçlar doğurabilen adrenal korteks atrofisi yaparlar. Glukokortikoid ilaçlardan 78. Konuda ayrıntılı olarak söz edilmiştir.

Estrojenler: Geçmişte dietilstilbesterol postmenopozal kadınlarda meme kanserinin ve erkekte prostat kanserinin tedavisinde kullanılırdı. Bugün özellikle **meme kanserinin tedavisi**nde tamoksifen ve selektif aromataz inhibitörleri ve prostat kanserinde GnRH analogları kullanılmaktadır. Prostat kanseri tedavisinde palyatif tedavi için etinil estradiol hala onaylıdır.

Projestojenler (projestinler): Projesteron benzeri etkisi olan sentetik hormonal ilaçlardır. Antiestrojenik etkileri nedeniyle, endometriyum kanserinin tedavisinde kullanılırlar. Endometriyumda estrojenler proliferatif etki yaptıkları halde, projestinler proliferasyonu inhibe ederler ve hücrelerin olgunlaşmasını ve apoptozu teşvik ederler. Endometriyum kanseri oluşmasında aşırı östrojenik etkinliğin rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır. Meme ve prostat kanserlerinde kısıtlı bir etkinlik gösterirler. Hipernefromaya karşı projestinlerin etkili oldukları ileri sürülmüşse de etkinlikleri kısıtlıdır. Kanser tedavisinde en sık kullanılan projestinler, ağız yolundan verilen **mejestrol asetat, noretisteron** ve i.m. uygulanan **medroksiprojesteron asetat**'tır. Bu projestinlerin antiandrojenik etkisi de vardır. Ayrıca kansere bağlı anoreksi ve kaşeksinin tedavisinde de yararlı olabilirler.

Antiestrojenler: Bunlar hedef hücrelerde estrojen reseptörlerini kompetitif olarak bloke eden ve *selektif estrojen reseptör modulatörleri* olarak da adlandırılan **tamoksifen sitrat** ve **toremifen** ile over ve over-dışı dokularda androjenik nitelikteki estradiol prekürsörlerinin estradiole dönüşümünü katalize eden aromataz enzimini inhibe eden **formestan, eksemestan, anastrozol** ve **letrozol**dur. Bunlar esas olarak kadınlarda **meme kanseri** tedavisinde kullanılırlar. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri ile meme kanseri ve diğer kullanılış yerlerine ayrıntılı olarak 82. Konuda değinilmiştir.

Gonadorelin (GnRH) analogları: Dekapeptid yapılı bir hormon olan **gonadotropin salıverici hormon (GnRH),** hipotalamustan pulsatil bir şekilde salıverilir ve ön hipofize taşınarak oradan gonadotropinlerin yani FSH ve LH'nin salıverilmesine neden olur. Uzun etki süreli **sentetik GnRH analogları** uygulamada geçici stimülasyondan sonra, hipofizde **desensitizasyon**a yol açarak gonadotropin salgılanmasının durmasına neden olurlar (bkz. 84. Konu). Prostat kanseri tedavisinde kullanılırlar.

Gonadotrofin salıverici hormon (GnRH) antagonistleri: Bu grupta halen degareliks adlı bir hormon antagonisti vardır. İlerlemiş **prostat kanserleri**nin tedavisinde kullanılır. GnRH analoglarının aksine başlangıçta gonadotropinlerin salıverilmesini stimüle etmediği için testos-

teron düzeyinde geçici artma ve tümörde alevlenme ("flare") yapmaz. Karın bölgesinde cilt altına 28 günde bir injeksiyonla kullanılır.

Antiandrojenler: Bunlar **siproteron asetat, flutamid, bikalutamid** ve **nilutamid**'dur (bkz. 81. Konu). Hedef hücrelerde **testosteron reseptörlerini bloke ederek** testis veya adrenal kaynaklı androjenlerin hedef hücrelerdeki etkisini ortadan kaldırırlar. Son üçü non-steroidal yapılıdır. İlerlemiş **prostat kanseri tedavisinde tek başlarına ya da GnRH analogları ile tedavinin ilk haftasında** ortaya çıkabilecek **alevlenmeyi önlemek için** birlikte **kullanılırlar.** İçlerinde gravimetrik etki gücü en yüksek olan ve testosteron reseptörleri için en selektif olan **nilutamid**dir.

Somatostatin analogları: Ön hipofizden **büyüme hormonu** salgılanmasını inhibe eden bir hipotalamik hormon olan **somatostatin**'in analogları olan **lanreotid** ve **oktreotid,** büyüme hormonu salgılayan hipofiz tümörlerinin (akromegalide olduğu gibi) tedavisinde ve karsinoid tümör gibi nöroendokrin tümörlerin tedavisinde kullanılır. Ayrıca lanreotid, tiroid tümörlerinin tedavisinde intravenöz infüzyonla veya depo jel preparatını cilt altına derin injekte etmek suretiyle kullanılır. Oktreotidin diğer indikasyonları arasında pankreas cerrahisinde komplikasyonların önlenmesi, özofagus varisi kanamalarının ve yaşlılarda palyatif bakımda kusmaların tedavisi bulunur.

C. KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİĞER YAKLAŞIMLAR

Radyoizotoplar

Radyoaktif fosfor (^{32}P): Sodyum fosfat solüsyonu şeklinde hazırlanır. Polisitemia vera ile diğer myeloproliferatif hastalıkların ve kronik lenfositik löseminin tedavisinde kullanılır. ^{32}P'nin radyoaktif yarılanma ömrü yaklaşık 14 gündür. Yaydığı **beta ışınları** ile hücreleri tahrip eder. Bu ışınlar doku içinde ortalama 2 mm'lik bir mesafeye kadar nüfuz ederler. ^{32}P'li fosfat, vücutta stabil fosfatmış gibi işlem görür. Özellikle neoplastik hücreler ve normal kemik iliği hücreleri gibi proliferasyonun hızlı olduğu hücrelerde ve kemikte toplanır. Bu yerlerde fosfat turnover'ı yüksektir. Radyoaktif fosfat beş gün süre ile günde yaklaşık 3 miliküri dozunda ağızdan veya intravenöz yoldan verilir. **Aşırı dozda** verilirse kemik iliğinde belirgin depresyon yapar. Bunun dışında özellikle sekonder lösemi gelişme riskini çok arttıran bir tedavi yaklaşımı olması açısından tedavi alternatifleri arasında son sıralarda yer alır.

Radyoaktif iyod (^{132}I): Sodyum iyodür solüsyonu şeklinde hazırlanır. Soğuk iyod gibi normal veya malign **tiroid hücreleri** tarafından tutulur ve konsantre edilir. Tiroid folikülleri içindeki kolloidde toplanır. Tiroid kanseri metastazları da aynı şekilde iyot tutar. ^{132}I yaydığı **beta ışınları** ile tiroid veya tümör dokusunun tahribine neden olur. Radyoaktif yarılanma ömrü 8 gündür. **Tiroid kanseri** olgularında ağızdan veya intravenöz yoldan kullanılır. Bu radyoizotop yerine aynı endikasyonlarda ^{125}I de kullanılabilir.

Adı geçen radyoaktif izotoplar antineoplastik etkinliği olan beta-ışınları yanında, gama-ışınları (radyoaktif iyot) ve X-ışınları da (radyoaktif fosfat) yayarlar. Gama-ışınları yayanların uygulanması sırasında, sağlık personelini bu ışınlardan **koruyucu önlemlerin** alınması gerekir.

Stronsyum 89: Çoklu kemik metastazı olan prostat kanserinde radyoterapi yerine kullanılır, ağrı için palyatif bir yaklaşımdır.

İmmünoterapi

Antineoplastik tedavi alanında **minör bir tedavi yaklaşımı,** vücutta kansere karşı immün savunma mekanizmasının güçlendirilmesidir. Bu, **aktif immünoterapi veya pasif immünoterapi ya da adoptif immünoterapi** şeklinde yapılır. Sonuncu yaklaşımda hastaya tümörisid etkinliği artırılmış immün sistem hücreleri verilir. Kanser immünoterapisi, kemoterapiden sonra uygulamaya girmiştir. Bunun için ilk zamanlar BCG aşısı ve Corynebacterium parvum aşısı kullanılmıştır. Son zamanlarda DNA rekombinasyonu teknolojisi ile hazırlanan *insan interferon-alfa, interlökin-2, tümör nekroz faktörü -alfa (TNF-α), anti-T antikor ve otolog LAK hücresi süspansiyonu* belirli kanser türlerinde denenmeye başlanılmıştır. Bunlardan interferon–alfa, saçaklı hücreli löseminin rutin tedavisine girmiştir. Ayrıca son yıllarda belirli bazı tümör çeşitlerine karşı (kütanöz T hücresi lenfomaları gibi) *monoklonal antikorlarla ve diğer bazılarına karşı antiidiyotip antikorlar*la tedavi denenmektedir. Tümör hücresine özgü monoklonal antikorları, ilaç moleküllerine bağlamak suretiyle ilacın selektif olarak tümör dokusunda toplanmasına yönelik araştırmalar da vardır. Kanser immünoterapisinde denenmekte veya kullanılmakta olan bazı biyolojik maddeler aşağıda belirtilmiştir.

Biyolojik yanıt modifiye ediciler ve diğer immünoterapötikler

Sitokinler, monoklonal antikor ve antikor konjügatları kanser tedavisinde kullanılmak üzere bazı ülkelerde ruhsatlandırılmış ve diğerleri de araştırma ilacı olarak denenmektedir.

Sitokinler: Monositler, makrofajlar ve lenfositler tarafından salgılanan ve immün sistem hücrelerinin proliferasyonunda ve farklılaşmasında rol oynayan, hücrelerarası iletişimi sağlayan maddelere sitokinler adı verilir. Bunlardan lenfositler tarafından üretilip salgılananlara **lenfokinler** ve monositler ile makrofajlar tarafından üretilip salgılananlara **monokinler** denilir. Lenfositler, monositler, makrofajlar ve/veya fibroblastlar, damar endotel hücreleri, kemik iliğinin stromal hücreleri tarafından üretilip salgılanan belirli sitokinlere **interlökinler** adı verilir. Şimdiye kadar en az 22 interlökin tanımlanmıştır. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ve ilaç olarak kullanılan veya denenmekte olan sitokinlere **biyolojik yanıt modifiye ediciler** ("biological response modifiers") adı verilir. Bunlar arasında **interlökinler, tümör nekroz faktörü–alfa, lenfotoksin** ve **koloni stimüle edici faktörler** bulunur. Bunlardan koloni stimüle edici faktörlerin kanser tedavisinde yerine başlangıçta değinilmiştir. Diğerlerinin özellikleri ve kanser tedavisindeki yeri aşağıda kısaca açıklanmıştır.

İnterferon alfa: Antiviral etkileri nedeniyle bu ilaca 34. Konuda değinilmiştir. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen *interferon alfa-2a* ve *alfa-2b alt-tipleri* belirli kanser türlerinde kullanılır. Yapıca, aralarında bir aminoasid farkı vardır. İnterferon–alfa'nın, bazı tümör hücrelerinin proliferasyonunu direkt sitotoksik etkisiyle inhibe ettiği ve öldürdüğü bulunmuştur. Bu etkinin mekanizması tam olarak saptanamamıştır. Ayrıca interferonların, doğal öldürücü hücrelerin ve makrofajların proliferasyonunu ve etkinliğini artırdıkları, böylece tümör hücresine karşı hücresel immün savunmayı güçlendirdikleri gösterilmiştir. Son olayın da antineoplastik etkiye katkısı vardır.

İnterferon-alfa-2a, saçaklı hücreli löseminin tedavisinde kullanılır, bu endikasyonda terapötik etkililiği güçlüdür. Ciltaltı veya i.m. injeksiyonla günde 3 milyon ünite dozunda veya daha fazla verilir. Kronik miyelositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, Hodgkin-dışı lenfoma ve derinin T hücresi lenfoması gibi hematolojik neoplazmalarda ve malign melanom, multipl miyelom, AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu, renal hücreli kanser ve karsinoid tümör gibi solid tümörlerde etkili bulunmuştur. Condylomata acuminata içine haftada üç kez 1 milyon ünite (MÜ) injeksiyonu ile yapılan üç haftalık uygulamadan sonra lezyonlar küçülür. İnterferon alfa-2a'nın eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 5 saattir. Kullananların yaklaşık % 90'ında influenzabenzeri yan tesirler görülür. Diğer yan tesirleri 34. Konuda belirtilmiştir.

Saçaklı hücreli lösemide 1 yıllık uygulama sonunda %90'lara varan yanıt ortaya çıkmaktadır. Kronik miyelositik lösemide 3-5 MÜ/m^2 dozlarda, günlük kullanımı olguların %60-80'inde hematolojik tam yanıt, %20-30 kadar olguda da majör sitogenetik yanıt sağlar; sitogenetik yanıt elde edilemeyen olgularda bile yaşam süresini interferon kullanmayan hastalara oranla anlamlı bir şekilde uzatır. İnterferon, beta veya gama tümör tedavisinde kullanılmaz.

Aldeslökin (IL-2): Olgun T lenfositler tarafından salgılanan ve diğer T lenfositlerin proliferasyonunu sağlayan 15 kilodalton molekül ağırlığında bir proteindir. İlk bulunduğu zaman T hücresi aktivasyon faktörü adı verilmiştir. Yardımcı (helper) ve sitotoksik T hücreleri yanında, özel bir lenfosit türü olan doğal öldürücü (natural killer, NK) hücreleri de aktive eder. Ayrıca non–T non–B "null" lenfositleri, lenfokinle aktive edilmiş öldürücü hücrelere dönüştürür. NK hücreleri otolog ve allojeneik hedef hücrelere karşı spontan öldürücü etki yaparlar; önceden duyarlı kılınmalarına ve majör histokompatibilite antijenlerinin aracılığına gerek göstermeksizin **hedef hücreleri lizisle yok ederler.** Sitolitik etkileri IL–3 veya IgG antikorları tarafından stimüle edilir. Ayrıca kendileri, immünoregülasyonda rol oynayan çeşitli lenfokinleri salgılatırlar. Normal hücrelere dokunmazlar. Aldeslökinin olağan hedef hücreleri, malign değişmeye uğramış hücreler ve virusla infekte hücrelerdir. Bu nedenle malign transformasyon ve metastaz odaklarını yok etmek için **immün gözetim** "immune surveillance" yaparlar ve virus infeksiyonlarına karşı immün reaksiyonun önemli bir öğesini oluştururlar.

DNA rekombinasyonu teknolojisi ile elde edilen IL-2 halen metastatik renal hücreli kanser ve metastatik malign melanomda kullanılır. Uygulama 30.000-100.000 ünite/kg dozunda 8 saat ara ile i.v. yolla yapılır. Optimal tedavi süresi 5 gündür. Bu şekildeki uygulamalar dışında 5 günlük 18 milyon ünite (MÜ)/m^2 24 saatlik iv infüzyon şemaları da tanımlanmıştır. Hastaların bir kısmında tümörü küçültür; fakat sağkalımı uzatmaz. Toksisitesi yüksektir. Sık görülen ciddi yan tesirleri kapiler permeabiliteyi artırması nedeniyle **kapiler sızma sendromu** yani hipovolemi, hipotansiyon ve akciğer ve diğer dokularda ödemdir. Ayrıca prerenal azotemiye, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve bazen kritik organlara aşırı lenfosit infiltrasyonu sonucu onların fonksiyonunun bozulmasına neden olur.

Otolog LAK hücresi + aldeslökin injeksiyonu: Bir **adoptif immünoterapi** yöntemidir. Hastadan aferez yoluyla alınan lenfositler vücut dışında, aldeslökin ile inkübe edilerek LAK hücrelerine dönüştürülür. Beş gün süreyle IL-3 verilen hastaya hazırlanan otolog LAK hücreleri infüze edilir. Klasik tedaviye yeterli **yanıt vermeyen metastatik solid tümörlerin** tedavisinde "kurtarıcı" olarak denenmektedir. Görece toksik bir uygulamadır. Ağır sıvı retansiyonu ve akciğer ödemine yol açabilir.

Diğer bir adoptif immünoterapi yöntemi, **tümöre infiltre olmuş lenfositleri** (TIL, tümör infiltrating lymphocytes), cerrahi olarak çıkarılmış tümör dokusundan izole edip çoğaltmak ve sonra hastaya i.v. infüzyonla vermektir.

D. ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN UYGULAMALI FARMAKOLOJİSİ

Neoplastik hastalıkların tedavisinde **üç ana yaklaşım** vardır:

(i) Cerrahi girişim: Metastatik hastalığın olmadığı, primer tümörün tam olarak çıkartılabildiği durumlarda tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. Tümör türü ve evresi gibi faktörlerle değişmekle birlikte, cerrahi tedaviye diğer tedavi yöntemlerinin eklenmesi birçok tümör türünde sağkalımı uzatır. **(ii) Radyoterapi:** Tek başına uygulandığında özellikle bazı tümörlerde küratif olabilir. Çoğu zaman diğer iki tedavi yönteminden biri veya ikisiyle birlikte uygulanır ve özellikle lokal kontrolün sağlanması açısından çok önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Geçmişte erken evre Hodgkin lenfomada tek başına radyoterapi ile tedavi yaklaşımı uygulanırdı. Ancak geç dönem yan etkilerin azaltılabilmesi amacıyla bu grup hastada kısa dönem kemoterapi ve tutulmuş alan radyoterapisi güncel yaklaşımdır. **(iii) Antineoplastik kemoterapi.** Aşağıda açıklanmaktadır.

Antineoplastik kemoterapi

Antineoplastik ilaçların kanser tedavisindeki yeri, ilaç tedavisinin uygulanma stratejilerine daha önce değinilmiştir. **Neoplaziler kemoterapiye verdikleri yanıta göre farklı gruplarda incelenebilirler.** Primer kemoterapi ile iyi yanıt elde edilen tümörlere örnek olarak akut lösemiler, Hodgkin lenfoma, Hodgkin-dışı (non-Hodgkin) lenfomalar, testis kanseri, koryokarsinoma, Burkitt lenfoması, Wilms tümörü, embriyonal rabdomyosarkom verilebilir. Bu tümörlerde kemoterapi ile şifa elde etmek mümkündür. Antineoplastik ilaçlarla tümör kontrolünün sağlanabildiği, iyi bir palyasyon elde edilebilen ve bazen de sağkalımı uzatmanın mümkün olduğu hastalıklar arasında kronik miyeloid lösemi, düşük dereceli Hodgkin-dışı lenfoma, multipl miyeloma, metastatik meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, metastatik prostat, over ve endometriyum kanserleri sayılabilir. **Gerçekte bu şekilde tümörleri gruplamak yeterli bir yaklaşım değildir.** Kemoterapi ile küratif olma olasılığı %90'lara varan testis tümörlerinde, tedavi uygulanan hastanın tümörü ilaç tedavisine dirençli olabilir ve o hastanın palyasyonunu dahi sağlamak mümkün olmayabilir.

Antineoplastik ilaçlar **genellikle tolere edilebilir maksimum dozlarda, yan etki profilleri farklı olan ilaçların kombinasyonu şeklinde, bir veya birkaç günlük kürler halinde uygulanırlar.** Kemik iliği baskılanmasının geçmesi için kürler arasında **genellikle 3–6 haftalık dinlenme dönemi** bırakılır. Bazı tümörlerde uzun süreli oral tedaviler söz konusu olabilir. Kronik miyelositik lösemide

imatinib ve benzeri protein kinaz inhibitörleri bu şekilde uygulanır.

Primer kemoterapi ile şifa sağlanabilen tümörlerde örneğin akut lösemilerde, **tedavi birkaç aşamada yürütülür.** Birinci aşama **remisyonun oluşturulması (indüksiyonu),** ikinci aşama **remisyonun pekiştirilmesi (konsolidasyonu)** veya **güçlendirilmesi (intensifikasyonu)** ve bazı malign hastalıklarda, örneğin akut lenfoblastik lösemide, üçüncü aşama **idame tedavisidir.** Birinci ve ikinci aşamalarda hastalığa karşı etkin olduğu bilinen ilaçlar genellikle kombine halde kullanılırlar. Bu aşamalar genellikle hastanede gerçekleştirilir. Bundan sonraki aşamada kümülatif toksik etkileri daha düşük olan ilaçları belirli intervallerle uzun süre vererek, ilk aşamada elde edilen remisyon sürdürülmeye çalışılır. Bazı malign hastalıklarda ayrıca *proflaktik tedavi* de söz konusudur; bu yaklaşımda amaç, remisyonun elde edildiği olgularda hastalık tanısma göre en sık nüks bölgesinin kemoterapi ve/veya radyoterapi ile korunmasıdır. Örneğin akut lenfoblastik lösemide hastalık nüksü izole olarak santral sinir sisteminde veya kemik iliği ile birlikte santral sinir sisteminde olur. Bu nedenle remisyon elde edilen olgularda profilaktik olarak intratekal kemoterapi ile birlikte kraniyal ve bazen de kraniyospinal radyoterapi uygulanır. Yine sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserinde remisyon elde edildiğinde profilaktik kranyal ışınlama yapılır.

Antineoplastik ilaçların döneme-özgü olan ve -olmayanlarından ve bunların kullanılış yerleri ile ilgili bir kuraldan bu konunun başlangıcında söz edilmiştir. Döneme-özgü etki yapan ilaçların etkinliğini artırmak için bazı kliniklerde bu ilaçlardan önce ***senkronizasyon tedavisi*** yapılmaktadır. Kanser hücrelerinin dönemlerini senkronize etmek için genellikle antimitotik ilaç olan vinkristin kullanılır. Deney hayvanlarında kesinlikle saptanan ve insanlarda son zamanlarda incelenen bir yaklaşım, önceden alkilleyici ilaçlar gibi döneme-özgü olmayan ilaçların verilmesi ve böylece döneme özgü ilaçların etkinliğinin artırılmasıdır. İlginç bir olay, tümör büyüdükçe, başka bir deyişle, içindeki hücre sayısı arttıkça hücrelerin giderek artan bir fraksiyonunun istirahat (G_0) durumuna geçmesidir. Bunun sonucu hücrelerin ilaca rezistansları artar. Bunları tekrar proliferasyona zorlayıp uygulanacak esas ilaca duyarlıklarını artırmak için ışınlama, alkilleyici ilaçla tedavi ya da cerrahi olarak kitle küçültme (debulking) ve mobilizasyon yapılır.

İlaç seçimi

Kanser kemoterapisinde ilaç seçimi, tümör türünün özgül ilaçlara yanıt verirliği hakkında daha önce kazanılmış deneyimlere ve klinik araştırmalarla elde edilen verilere göre yapılır. Antibakteriyel kemoterapideki durumun aksine, rutin in vitro duyarlık testleri ile kanser hücresinin ilaçlara duyarlığını tedavi öncesinde saptamak pratik değildir ve yapılsa bile tümör heterojenliği nedeniyle gerçekçi bir sonuç elde etmek mümkün değildir.

Bazı antineoplastik ilaçlar geniş spektrumludurlar ve hem hematolojik ve hem de solid kanser türlerine karşı etkilidirler. Örnek verilecek ilaçlar arasında siklofosfamid, metotreksat, sisplatin, vinkristin ve doksorubisin gelir. Bazıları ise daha kısıtlı indikasyonda kullanılan dar spektrumlu antineoplastik ilaçlardır. Spektrumun dar olmasının başta gelen nedeni ilacın etkisinin dokuya özgü olması (örneğin hormon veya hormon antagonisti ilaçların endokrin hedef organlardan kaynaklanan tümörlerde kullanılması gibi) ve ilaca doğal rezistanstır. Toksisitesi yüksek olan ilaçlar, örneğin mekloretamin ve plikamisin de bu özellikleri nedeniyle kısıtlı endikasyonlarda kullanılmaktadır. İlaç seçiminde tümörle ilgili faktörler, özellikle çoğalma fraksiyonu, ilacın farmakolojisi ve farmakokinetiği, rezistans, hasta ile ilgili faktörler ve ilaçların yan tesirleri gözönüne alınır.

Antineoplastik ilaç kombinasyonları: Kanser kemoterapisinde ilaç kombinasyonu ile tedavi olağan bir yaklaşımdır. Daha kısıtlı indikasyonlarda uygulanan **tek ilaçla tedavi** (monoterapi) daha az toksiktir ve gerektiğinde daha fazla ilacın denenmesine olanak bırakır.

Kombine tedavinin iyi yönleri şunlardır: (i) Daha güçlü bir **hücum tedavisine** olanak verir. Kombinasyon içindeki ilaçlar aşağıda belirtildiği gibi, genellikle farklı tipte toksisite gösteren ilaçlar arasından seçildikleri için **aditif veya sinerjistik antineoplastik etkileşme** gösterirler; fakat toksisiteleri genellikle aditif değildir. (ii) Daha uzun süren bir iyileşme yapma olasılığı yüksektir. (iii) Tümör hücrelerinin rezistans kazanması riskini azaltır. (iv) Kür (eradikasyon) yapma potansiyeli daha yüksektir.

Belirli bir tümör türüne karşı **ilaçları kombine ederken aşağıdaki ilkeler** gözönünde tutulur:

(i) Her bir ilaç öngörülen indikasyonda, yeterli sayıda hastada daha önce tek başına denenmiş ve etkili bulunmuş olmalıdır. Bunların içinden en etkili olanlar seçilmelidir.

(ii) İlaçların tümör hücresini öldürme mekanizmaları farklı olmalıdır. Bunun yararı, tümör hücresinde rezistans gelişmesi olasılığının azaltılması ve terapötik etkililiğin potansiyalizasyonudur. Antineoplastik kombinasyonlarda genellikle klasik alkilleyiciler, antibiyotik türü ilaçlar, sisplatin, dakarbazin ve prokarbazin gibi özel bir alkilleyici, bir antimetabolit ve bir mitoz zehiri ilaç bulunur. Lösemilerde ve lenfomalarda buna çoğu kez prednizon gibi bir glukokortikoid bir ilaç da eklenir.

(iii) Her bir ilacın toksisitesi, özellikle doz kısıtlayan toksisitesi, aynı sistem üzerine olmamalıdır. Bu durum her bir ilacın tam dozda verilmesine ve güçlü bir etki elde edilmesine olanak sağlaması ve rezistans gelişme olasılığını azaltması bakımından önemlidir. Vinkristin, bleomisin, altretamin, krisantaspas, kalsiyum folinat ile birlikte uygulanan yüksek doz metotreksat, glukokortikoidler ve diğer bazı ilaçların kemik iliği üzerine toksik etkisi pratik olarak yoktur, bu nedenle kemik iliğini baskılayıcı (miyelosüpresif) ilaçlarla kombinasyona elverişlidirler.

(iv) Her bir siklus içinde, kombinasyona giren ilaçların verilişi optimal bir şekilde zamanlanmalıdır. Siklus içindeki ilaçların zamanlanmasında veya sıralanmasında döneme özgü-olmayan ilaca öncelik verilir ve siklusa onunla başlanır. Böylece onların etkisi geçtikten sonra tümör hücrelerinin mobilizasyonu (ayrıca tümörün küçültülmesi) sağlanır ve aynı siklus içinde verilecek döneme-özgü ilaçlara duyarlık artırılır. Zamanlama ile ilgili diğer bir yaklaşım, miyelotoksik ilaç dozları arasında kalan istirahat dönemin-

1. Antineoplastik ilaç müstahzarlarının çoğu Türkiye'de üretilmez, ithal suretiyle getirilerek pazarlanır. Pazarlanmayanlar, reçeteleri SB İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünde (yeni adıyla Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunda) onaylatılarak kişiler tarafından Türk Eczacılar Birliği aracılığı ile getirtilir.

TABLO 36.4
Lenfomalarda kullanılan kemoterapötik kombinasyonlarının siklus (tekrarlanma) süresi ve bireysel ilaçların zamanlaması[1]

Kısaltılmış adı	İlaçlar	Günlük doz(mg/m²)	Kaçıncı günde verildiği	Siklus süresi (gün)
CHOP	Siklofosfamid	750	1	
	Doksorubisin	50	1	
	Vinkristin	1.4 (maks 2 mg)	1	21
	Prednizon	100 po	1. ve 5. günler	
CHOP–bleo	Yukarıdaki gibi + bleomisin	15	1. ve 5. günler	
MACOP-B	Metotreksat	400	8, 36 ve 64	Tek siklus
	Doksorubisin	50	1, 15, 29, 43, 57 ve 71	
	Siklofosfamid	350	1, 15, 29, 43, 57 ve 71	
	Vinkristin	1.4 (maks 2 mg)	8, 22, 36, 50, 64 ve 78	
	Prednizon	75 (total)		
	Bleomisin	10	22, 50 ve 78	
COPP[2]	Siklol fosfamid	650	1 ve 8	
	Vinkristin	1.4 (maks. 2 mg)	1 ve 8	28
	Prokarbazin	100 po	1 ve 14	
	Prednizon	100 po	1 ve 14	
ABVD	Doksorubisin	25	1 ve 15	
	Bleomisin	10	1 ve 15	
	Vinblastin	6	1 ve 15	28
	Dakarbazin	375	1 ve 15	

1. Finley ve Fortner, 1992'den kısmen değiştirilerek alınmıştır. **İlk üç kombinasyon** Hodgkin-dışı lenfomalarda ve **son ikisi** Hodgkin lenfomada kullanılır. İlaçların tüme yakını i.v. infüzyon veya injeksiyonla verilir. Ağızdan alınanlar po simgesi ile belirtilmiştir. Prednizon'un dozu total günlük dozu gösterir.
2. Siklofosfamid yerine mekloretamin içeren şekline MOPP denilir, mekloretamin günde 6 mg/m² dozunda 1. ve 8. günde verilir.

de bleomisin, vinkristin, prednizon veya kalsiyum folinatla birlikte yüksek doz metotreksat verilerek tümör proliferasyonunun baskılanmasıdır. Diğer sitokinetik düşünceler de siklus içindeki ilaç sıralamasını etkileyebilir. Örneğin S dönemine özgü ilaçlar olan sitorabin ve metotreksatın, ilk dozlarının ardından yaklaşık 10 gün sonra belirginleşen DNA sentezindeki artış ikinci dozların uygulanması için en elverişli dönemdir.

(v) Antineoplastik ilaçlar, bu Konunun başlangıç kısmında açıklandığı gibi, fraksiyonel veya üssel (eksponansiyel) hücre ölümüne neden olurlar. Bu nedenle kemoterapi belli aralıklarla tekrarlanmalıdır. İlaçsız dönem, kombinasyona giren ilaçların toksisitesine en duyarlı organın yani çoğu zaman kemik iliğinin ilaçların etkisinden kurtulma süresine göre ayarlanmaktadır. Otolog kök hücre uygulaması ve hematopoietik büyüme faktörlerinin verilmesi kemoterapi sikluslarının gecikme olmaksızın zamanında verilmesini sağlar.

(vi) Kombinasyonların tasarımında ilaçlar arasındaki yararlı ve zararlı etkileşmeler dikkate alınmalıdır. Farmakokinetik, sitokinetik ve biyokimyasal etkileşmeler nedeniyle bir ilacın diğerinin etkisini bozması engellenmelidir.

Farmakokinetik etkileşim açısından bir örnek, eliminasyonu böbrekten olan bir ilaçla nefrotoksik olan bir başka ilacın kombine edilmesinden elverdiğince kaçınılması, zorunlu durumlarda da hastanın böbrek fonksiyonları açısından dikkatle izlenilmesi, nefrotoksik ilacı vermeden önce bir sakınca yoksa hastanın hidrate edilmesi ve böbrekten atılan ilacın dozunun, olanak varsa, plazma düzeyi ölçülerek ayarlanmasıdır.

Metotreksat, fluorourasilden en az 1 saat önce verilirse tümör hücresinde fluorourasilin aktif nükleotid şekline dönüşmesini ve etkinliğini arttırır. Buna karşılık fluorourasil önce verilirse antagonistik etkileşme olur, timidilat sentaz yolağı bloke olur ve intrasellüler folatlar hücre içinde tetrahidrafolat olarak birikir ve metotreksat etkin olamaz. Bu, **biyokimyasal etkileşim** için bir örnek teşkil eder.

Bu ilkelerin uygulanmasını **bir örnek**le ele alabiliriz. MOPP (mekloretamin + vinkristin + prokarbazin + prednizon) kombinasyonuna giren ilaçların hepsi tek başına Hodgkin hastalığına karşı etkilidir. Ancak tek ilaç olarak kullanıldıklarında tedaviye yanıt oranları düşüktür. Oysa ki kombinasyonla hastaların yaklaşık % 80'inde tam remisyon ve % 50'sinden fazlasında şifa elde edilir. İlaçların hem etki mekanizmaları, hem de doz kısıtlayıcı toksik etkileri farklıdır. Mekloretamin ve prokarbazinin miyelotoksik etkileri ön plandayken vinkristin ve prednizon kemik iliğini baskılamaz.

Antineoplastik ilaç kombinasyonlarının **siklus süresi ve siklus içindeki ilaçların zamanlaması** hakkında bilgi vermek için Tablo 36.4'te lenfomaların tedavisinde kullanılan kombinasyonlar örnek olarak gösterilmiştir. Diğer indikasyonlarda kullanılan kombinasyonlardan bazıları aşağıda belirtilmiştir:

(i) CMF: Siklofosfamid + metotreksat + fluorourasil veya CAF: Siklofosfamid + doksorubisin + fluorourasil (meme kanserinde adjuvant tedavi).

(ii) VAMP: Vinkristin + metotreksat (ametopterin) + merkaptopurin + prednizon (akut lenfoblastik lösemide kullanılan ve başarılı sonuç veren ilk kombinasyondur).

(iii) Daunorubisin + sitarabin ± tioguanin (AML).

(iv) Sisplatin + etoposid veya doksorubisin + siklofosfamid + vinkristin veya siklofosfamid + lomustin + metotreksat (küçük-hücreli akciğer kanseri).

(v) Taksan ± antrasiklin veya mitomisin ± vinorelbin (ilerlemiş meme kanserinin palyatif tedavisi).

(vi) FAM: Fluorourasil + doksorubisin (Adriamycin) + mitomisin (mide kanseri)

(vii) PVB: Sisplatin + vinblastin + bleomisin (testis kanseri).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ[1]

1. ALKİLLEYİCİ İLAÇLAR:

a) Mekloretamin (mustin) müstahzarı:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

b) Siklofosfamid müstahzarları:
- Endoxan Draje (Eczacıbaşı-Baxter): 50 mg siklofosfamid, 50 draje/kutu.
- Endoxan Flakon İ.V. (Eczacıbaşı-Baxter): 500 mg ve 1000 mg siklofosfamid, 1 flakon/kutu.

c) Klorambusil müstahzarları:
- Leukeran Film Tablet (GlaxoSmithKline): 2 mg klorambusil, 25 tablet/kutu.

d) Melfalan müstahzarları:
- Alkeran Film Tablet (GlaxoSmithKline): 2 mg melfalan, 25 tablet/kutu.

e) İfosfamid müstahzarları:
- Holoxan Flakon İ.V. (Eczacıbaşı-Baxter): 500 mg, 1000mg ve 2000 mg ifosfamid, 1 flakon/kutu

f) Aziridin (tiotepa) müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

g) Busulfan müstahzarları:
- Busilvex Flakon İ.V. (Pierre Fabre): 6 mg busulfan/ ml, 1 ml x 1 flakon/kutu.
- Myleran Film Tablet (GlaxoSmithKline): 2 mg busulfan, 100 tablet/kutu.

h) Karmustin müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

i) Lomustin müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

k) Prokarbazin müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

l) Dakarbazin müstahzarları:
- Deticene Flakon İ.V. (Sanofi Aventis): 100 mg ve 200 mg dakarbazin, 10 flakon/kutu.

m) Mesna (siklofosfamid'in ürotoksisitesine karşı antidot) müstahzarları:
- Uromitexan Flakon İ.V. (Eczacıbaşı-Baxter): 400 mg mesna/4 ml, 4 ml x 15 ampul/kutu.

2. ANTİMETABOLİTLER:

a) Metotreksat müstahzarları:
- Emthexate Tablet (Med-İlaç): 2,5 mg metotreksat, 100 tablet/kutu.
- Emthexate-S Flakon İ.A./İ.M./İ.T./İ.V. (Med-İlaç): 50 mg metotreksat/2 ml, 2 ml x 1 flakon/kutu; 500 mg metotreksat/20 ml, 20 ml x 1 flakon/kutu.
- Methotrexate EBEWE Tablet (EBV): 2,5 mg metotreksat, 50 tablet/kutu.
- Methotrexate Flakon İ.A./İ.M./İ.T./İ.V. (EBV): 50 mg metotreksat/5 ml, 5 ml x 1 flakon/kutu; 500 mg metotreksat/5 ml, 5 ml x 1 flakon/kutu.
- Methotrexate DBL Flakon İ.A./İ.M./İ.T./İ.V. (Orna): 50 mg metotreksat/2 ml, 2 ml x 1 flakon/kutu; 500 mg metotreksat/20 ml, 20 ml x 1 flakon/kutu; 5000 mg metotreksat/50 ml, 50 ml x 1 flakon/kutu.

b) Kalsiyum folinat (folinik asid, lökovorin) müstahzarları (metotreksatın yüksek dozu ile birlikte kullanılır):
- Antrex Tablet (Atafarm): 15 mg kalsiyum folinat, 100 tablet/kutu.
- Leucoverin-Teva Tablet (Med-İlaç): 15 mg kalsiyum folinat, 10 tablet/kutu.
- Leucoverin-Teva Flakon İ.V./İ.M. (Med-İlaç): 50 mg kalsiyum folinat /5 ml, 5 ml x 1 flakon; 100 mg kalsiyum folinat /10 ml, 10 ml x 1 flakon; 300 mg kalsiyum folinat /30 ml, 30 ml x 1 flakon.

c) 6-Merkaptopurin müstahzarları:
- Puri-nethol Tablet (GlaxoSmithKline): 50 mg merkaptopürin, 25 tablet/kutu.

d) Tioguanin müstahzarları:
- Lanvis Tablet (GlaxoSmithKline): 40 mg tiyoguanin, 25 tablet/kutu.

e) Fluorourasil müstahzarları:
- 5-Fluorouracil Biosyn (Orna): 250 mg 5-fluororasil /5 ml, 5 ml x 10 ampul/kutu; 500 mg 5-fluororasil/10 ml, 10 ml x 1 ampul/kutu; 1000 mg 5-fluororasil/20 ml, 20 ml x 1 ampul/kutu.
- 5-Fluorouracil "EBEWE" Flakon İ.V. (EBV): 500 mg 5-fluororasil/10 ml, 10 ml x 1 flakon/kutu; 1000 mg 5-fluororasil/20 ml, 20 ml x 1 flakon/kutu; 5000 mg 5-fluororasil/100 ml, 100 ml x 1 flakon/kutu.
- Fluorouracil-Koçak Flakon İ.V. (Koçak): 250 mg 5-fluororasil /5 ml, 5 ml x 10 flakon/kutu; 500 mg 5-fluororasil/10 ml, 10 ml x 1 flakon/kutu; 1000 mg 5-fluororasil/20 ml, 20 ml x 1 flakon/kutu.

f) Sitarabin müstahzarları:
- Alexan Flakon S.C./İ.T./İ.V. (EBV): 40 mg sitarabin/2 ml, 2 ml x 30 flakon/kutu; 100 mg sitarabin/5 ml, 5 ml x 10 flakon/kutu ve 1000 mg sitarabin/20 ml, 20 ml x 1flakon/kutu.
- Cytarabine Flakon S.C./İ.V. (Orna): 100 mg sitarabin/ ml, 1 ml x 10 flakon/kutu ve 1000 mg sitarabin/10 ml, 10 ml x 1 flakon/kutu.

g) Fludarabin müstahzarları:
- Fludara Tablet (Genzyme): 10 mg fludarabin, 15 ve 20 tablet/kutu.
- Fludara Flakon İ.V (Genzyme): 50 mg fludarabin, 5 flakon/kutu.

h) Pemetreksed müstahzarları:
- Alimta Flakon İ.V. (Lilly): 100 mg permetreksed, 1 flakon/kutu; 500 mg permetreksed, 1 flakon/kutu.
- Pemtrex Flakon İ.V.(Koçak): 100 mg permetreksed, 1 flakon /kutu; 500 mg permetreksed, 1 flakon / kutu.

i) Raltitreksed müstahzarları:
- Tomudex Flakon İ.V. (Orna): 2 mg raltitreksed, 1 flakon/kutu.

3. VİNKA ALKALOİDLERİ ve DİĞER BİTKİSEL KAYNAKLI İLAÇLAR:

a) Vinblastin sülfat müstahzarları:
- Vincristine Flakon İ.V. (Koçak): 1 mg vinblastin sülfat/ ml, 10 ml x 1 flakon/kutu.

b) Vinkristin sülfat müstahzarları:
- Vincristine Flakon İ.V. (Koçak):1 mg vinkristin sülfat,1 flakon/kutu; 2 mg vinkristin sülfat,1 flakon/kutu.
- Vincristine Sulfate DBL Flakon İ.V. (Orna): 1mg vinkristin sülfat,1 flakon/kutu; 2 mg vinkristin sülfat,1 flakon/kutu.

c) Vindesin sülfat müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

d) Vinorelbin ditartrat müstahzarları:
- Novelbine Yumuşak Kapsül (Pierre Fabre): 20 mg vinorelbin ditartrat,1 kapsül/kutu; 30 mg vinorelbin ditartrat,1 kapsül/kutu.
- Novelbine Flakon İ.V. (Pierre Fabre): 10 mg vinorelbin ditartrat / ml, 1 ml x 1 flakon/kutu; 50 mg vinorelbin ditartrat /5 ml, 5 ml x 1 flakon/kutu.

e) Tenipozid müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

f) Etopozid müstahzarları:
- Etopex Flakon İ.V. (Deva): 100 mg etopozid/5 ml, 5 ml x 1 flakon/kutu.
- Lastet Kapsül (Onko): 25 mg etopozid, 40 kapsül/kutu; 50 mg etopozid, 20 kapsül/kutu; 100 mg etopozid, 10 kapsül/kutu.
- Sintopozid Flakon İ.V. (Actavis): 100 mg etopozid/5 ml, 5 ml x 1flakon/kutu.

g) Dosetaksel müstahzarları:
- Doxel Flakon İ.V. (Mustafa Nevzat): 20 mg dosetaksel/0,5 ml, 1 flakon/kutu; 80 mg dosetaksel /2 ml, 1 flakon/kutu.

- Taxotere Flakon İ.V. (Sanofi Aventis): 20 mg dosetaksel/1,5 ml, 1 flakon/kutu; 80 mg dosetaksel /6 ml, 1 flakon/kutu.

h) **Paklitaksel müstahzarları:**
- Ataxil Flakon İ.V. (Deva): 30 mg paklitaksel/5 ml, 5 ml x 1 flakon/kutu; 100 mg paklitaksel/16,7 ml, 16,7 ml x 1 flakon/kutu; 300 mg paklitaksel/50 ml, 50 ml x 1 flakon/kutu.
- Taxen Flakon İ.V. (Koçak): 30 mg paklitaksel/5 ml, 5 ml x 1flakon/kutu; 100 mg paklitaksel/17 ml, 17 ml x 1flakon/kutu; 150 mg paklitaksel/25 ml, 25 ml x 1flakon/kutu; 300 mg paklitaksel/50 ml, 50 ml x1flakon/kutu
- Taxol Flakon İ.V. (Bristol-Myers Squibb): 30 mg paklitaksel/5 ml, 5 ml x1flakon/kutu; 100 mg paklitaksel/17 ml, 17 ml x1flakon/kutu.

4. ANTİBİYOTİKLER:

a) **Daktinomisin müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu an da pazarlanmamaktadır.

b) **Doksorubisin ve epirubisin müstahzarları:**
- Adriblastina Flakon İ.V. (Deva): 10 mg ve 50 mg doksorubusin hidroklorür, 1 flakon/kutu.
- Doxo-Teva Flakon İ.V. (Med-İlaç): 10 mg ve 50 mg doksorubusin hidroklorür, 1 flakon/kutu.
- Doxorubucin Flakon İ.V. (Farmar): 10 mg doksorubusin hidroklorür/5 ml, 1 flakon/kutu; 50 mg doksorubusin hidroklorür/25 ml, 1 flakon/kutu

c) **Daunorubisin müstahzarları:**
- Daunomicina Flakon İ.V. (Deva): 20 mg daunorubusin hidroklorür, 1 flakon/kutu.

d) **Bleomisin müstahzarları:**
- Bleocin-S Liyofilize Flakon I.M./I.V./S.C. (Onko): 15 mg bleomisin sülfat, 1 flakon/kutu.

e) **Mitramisin müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

f) **Mitomisin müstahzarları:**
- Mitomycin -C Kyowo Flakon İ.V. (Onko): 10 mg ve 20 mg mitomisin-C, 1 flakon/kutu.

g) **Mitoksantron dihidroklorür müstahzarları:**
- Mitoxantrone Baxter Flakon İ.V. (Eczacıbaşı-Baxter): 20 mg mitoksantron hidroklorür/10 ml,10 ml x 1flakon/kutu.
- Mitoxantrone EBEWE Flakon İ.V. (EBV): 20 mg mitoksantron hidroklorür/10 ml,10 ml x1 flakon/kutu.
- Mitoxantrone Koçak Flakon İ.V. (Koçak): 20 mg mitoksantron hidroklorür/10 ml,10 ml x 1 flakon/kutu.

5. TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ:

a) **İmatinib müstahzarları:**
- Glivec Tablet (Novartis): 100 mg imatinib mezilat, 120 tablet/kutu; 400 mg imatinib mezilat, 30 tablet/kutu.

b) **Dasatinib müstahzarları:**
- Sprycel Tablet (Bristol-Myers Squibb): 20 mg, 50 mg ve 70 mg dasatinib, 60 tablet/kutu.

c) **Sunitinib müstahzarları:**
- Sutent Kapsül (Pfizer): 12,5mg sunitinib malat, 28 kapsül/kutu; 25mg sunitinib malat, 28 kapsül/kutu; 50mg sunitinib malat, 14 kapsül/kutu.

6. DİĞER KEMOTERAPÖTİKLER:

a) **Sisplatin müstahzarları:**
- CisPlatin EBEWE Flakon İ.V. (EBV): 10 mg sisplatin/20 ml,1 flakon/kutu; 25 mg sisplatin/50 ml,1 flakon/kutu; 50 mg sisplatin/100 ml,1 flakon/kutu; 100 mg sisplatin/100 ml,1 flakon/kutu.
- Kemoplat Flakon İ.V. (Farmar): 10 mg sisplatin/20 ml,1 flakon/kutu; 50 mg sisplatin/100 ml,1 flakon/kutu.
- Platosin-S Flakon İ.V. (Med-İlaç): 10 mg sisplatin/20 ml,1 flakon/kutu; 50 mg sisplatin/100 ml,1 flakon/kutu.

b) **Karboplatin müstahzarları:**
- Carbodex Flakon İ.V. (Deva): 50 mg karboplatin/5 ml, 1 flakon/kutu; 150 mg karboplatin/15 ml, 1 flakon/kutu; 450 mg karboplatin/45 ml, 1 flakon/kutu; 600 mg karboplatin/60 ml, 1 flakon/kutu; 1000 mg karboplatin/100 ml, 1 flakon/kutu.
- Carboplatin Flakon İ.V. (Koçak): 50 mg karboplatin/5 ml, 1 flakon/kutu; 150 mg karboplatin/15 ml, 1 flakon/kutu; 450 mg karboplatin/45 ml, 1 flakon/kutu.
- Carboplatin-Ebewe (EBV): 50 mg karboplatin/5 ml, 1 flakon/kutu; 150 mg karboplatin/15 ml, 1 flakon/kutu; 450 mg karboplatin/45 ml, 1 flakon/kutu.

c) **Oksaliplatin müstahzarları:**
- Eloxatin Flakon İ.V. (Sanofi Aventis): 50 mg oksaliplatin/10 ml, 1 flakon/kutu; 100 mg oksaliplatin/20 ml, 1 flakon/kutu; 200 mg oksaliplatin/40 ml, 1 flakon/kutu.
- Linoxa Flakon İ.V. (Mustafa Nevzat): 50 mg oksaliplatin/10 ml, 1 flakon/kutu; 100 mg oksaliplatin/20 ml, 1 flakon/kutu; 200 mg oksaliplatin/40 ml, 1 flakon/kutu.
- Oxalpin Flakon İ.V. (Deva): 50 mg oksaliplatin/10 ml, 1 flakon/kutu; 100 mg oksaliplatin/20 ml, 1 flakon/kutu.

d) **Bevasizumab müstahzarları:**
- Altuzan Flakon İ.V. (Roche): 100 mg bevasizumab/4 ml, 1 flakon/kutu; 400 mg bevasizumab /1 flakon/kutu.

e) **Bortezomib müstahzarları:**
- Velcade Flakon İ.V. (Janssen-Cilag): 3,5 mg bortezomib, 1 flakon/kutu.

f) **Temozolomid müstahzarları:**
- Temodal Kapsül (Merck Sharp Dohme): 5 mg, 20 mg, 100 mg ve 250 mg temozolamid, 5 kapsül/kutu.
- Temomid Kapsül (Koçak): 5 mg, 20 mg, 100 mg ve 250 mg temozolamid, 5 kapsül/kutu.

g) **L-Asparajinaz müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

h) **Hidroksiüre müstahzarları:**
- Hydrea Kapsül (Deva): 500 mg hidroksiüre, 100 kapsül/kutu.

i) **Altretamin (heksametilmelamin) müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

j) **Mitotan müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

k) **Amsakrin müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

l) **İnterferon-alfa müstahzarları:**
- Bak.: 34. Konunun sonu.

7. HORMONLAR VE HORMON ANTAGONİSTLERİ:

a) **Glukokortikoid müstahzarları:**
- Bak.: 78. Konunun sonu.

b) **Estrojen ve projestin müstahzarları:**
- Bak.: 82. Konunun sonu.

c) **Androjen müstahzarları:**
- Bak.: 81. Konunun sonu.

d) **Aminoglutetimid müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

e) **Tamoksifen sitrat müstahzarları:**
- Nolvadex Tablet (AstraZeneca): 10 mg tamoksifen sitrat, 30 ve 250 tablet/kutu; 20 mg tamoksifen sitrat, 30 tablet/kutu.
- Tadex (Tamoksifen) Tablet (Atafarm): 10 mg tamoksifen sitrat, 250 tablet/kutu.
- Tamoksifen-BP Tablet (Hemat): 10 mg tamoksifen sitrat, 30 tablet/kutu; 20 mg tamoksifen sitrat, 30 tablet/kutu.

f) **Toremifen sitrat müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

g) **GnRH analogları (buserelin asetat, goserelin asetat, löprorelin asetat ve triptorelin asetat müstahzarları:**
- Bak.: 84. Konunun sonu.

h) **Antiandrojen müstahzarları:**

i) Siproteron asetat müstahzarları:
- Bak.: 81. Konunun sonu.

ii) Nilutamid, flutamid ve bikalutamid müstahzarları:
- Bak.: 81. Konunun sonu.

i) **Aromataz inhibitörleri:**
- Arimidex Tablet (AstraZeneca): 1 mg anastrozol, 28 tablet/kutu.
- Santra Tablet (Sandoz): 1 mg anastrozol, 28 tablet/kutu.
- Aromasin Draje (Pfizer): 25 mg eksemestan, 30 draje/kutu.
- Femara Tablet (Novartis): 2,5 mg letrozol, 30 tablet/kutu.
- Letroks Tablet (Biem): 2,5 mg letrozol, 30 tablet/kutu.

37. Konu
İMMÜN SİSTEM BOZUKLUKLARI VE İMMÜNOMODÜLATÖR İLAÇLAR

İmmün Reaksiyon Hakkında Genel Bilgiler • Sitokinler ve İmmün Yanıt Hakkında Genel Bilgi • İmmünomodülatör İlaçlar • I. İmmünosüpresif İlaçlar • İmmün Sistemin Uygunsuz Etkinliğine Bağlı Hastalıklar Hakkında Genel Bilgi • İmmünosüpresif ilaçların sınıflandırılması • 1. İnterlökin-2 (İL-2) Üretimini ve Etkinliğini İnhibe Edenler • Siklosporin • Takrolimus • Sirolimus (Rapamisin) • 2. Sitokin Genlerinin Ekspresyonunun İnhibe Edenler (Glukokortiroidler) • 3. Purin ve Pirimidin Sentezini Selektif Olarak İnhibe Edenler • 4. Anti-Sitokin Etkili Biyoteknoloji Ürünleri • 5. Diğer İmmünosüpresifler • II. İmmünostimülan İlaçlar • Müstahzar Örnekleri

İmmün reaksiyon hakkında genel bilgiler

Vücudun immünolojik savunma mekanizmalarının hümoral ve hücresel elemanlarına, alerjik reaksiyon bağlamında 12. Konuda değinilmiştir. B ve T hücreler (bunlara B ve T lenfositler de denilir) ile diğer özel hücrelerin (öldürücü hücreler ve makrofajlar gibi) ve onların salıverdikleri faktörlerin oluşturduğu **immün reaksiyon (immün yanıt)** iki kenarı keskin bir kılıca benzetilir. Dokuyu istila etmeye çalışan çeşitli mikroorganizmalara karşı savunma yapması bu reaksiyonun yararlı yönüdür. İlaç alerjisinin ve diğer alerjik olayların, immün iltihabi (inflamatuvar) yanıtın ve immün sistemle ilgili aşağıda belirtilen bazı hastalıkların esasını oluşturması ise immün reaksiyonun tıbbi sorun oluşturan zarar verici yönleri olarak kabul edilir.

Yabancı antijenin sataşması sonucu oluşan immün yanıtın **peşpeşe gelen (ardışık) 5 dönemi** vardır: (i) Antijenin **makrofajlara alınışı ve işlenmesi** (processing), (ii) immün mesajın immün sistemin efektör hücreleri olan T ve B lenfositlere **transferi** ve onların o **antijene özgü alt-popülasyonunun (klonunun) tetiklenmesi,** (iii) bu özgül lenfosit klonunun **proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşması,** (iv) **özel antikorların, interlökinlerin ve diğer immünite mediyatörlerinin (bkz.** 12. Konu) salıverilmesi, (v) **dokularda** antikorlara, diğer mediyatörlere ve aktive edilmiş T hücrelerine **reaksiyon oluşması.** Antijenin sataşmasına kadar o antijene özgü efektör lenfositler istirahat halindedir; antijenin sataşması ile yukarıdaki olaylar zinciri başlatılır. İmmünomodulatör ilaçların etkisine en duyarlı basamak, 3. basamak yani hücre proliferasyonudur. Bu nedenle antiproliferatif yani antineoplastik ilaçların bir kısmı aynı zamanda, immünosüpresif (bağışıklık baskılayıcı) tipteki en önemli baskılayıcı ilaçlardır.

İmmünofarmakoloji: İlaçlar ve diğer ksenobiyotiklerle immün sistem arasındaki etkileşmeleri inceleyen farmakoloji dalıdır. Başlıca konuları, bu bölümde belirtilecek olan ilaçlarla yapılan immünomodülasyon ve 12. Konuda belirtilen ilaç alerjisidir.

Sitokinler ve immün yanıt hakkında genel bilgi

İmmünomodülatör ilaçların önemli bir bölümü immün yanıtı baskılayan **immünosüpresif ilaçlardır.** Bunların çoğunun ortak bir özelliği immün yanıtın önemli bir komponenti olan immüniteyle ilişkili akut ve kronik iltihap (inflamasyon) olayını engellemeleri ve oluşmuşsa ortadan kaldırmalarıdır. Sözü edilen tipteki iltihap olayının birincil aracıları (mediyatörleri) interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) gibi inflamatuvar sitokinler ve bunların yaptığı uyarılarla sentezleri indüklenen diğer (ikincil) sitokinlerdir.

İmmünomodülatör ilaçların diğer bir bölümü immün baskılama değil, immün stimulasyon yapar ve yukarıda sözü edilen sitokinlerin sentezini veya etkinliğini artırırlar veya bu sitokinlerden bazıları **immünostimülan ilaç** olarak kullanılırlar. Bu nedenle ilaçlarla ilgili bölüme geçmeden önce sitokinler ve onların immün yanıt olaylarındaki yeri hakkında kısa bir açıklama yapılması uygun görülmüştür.

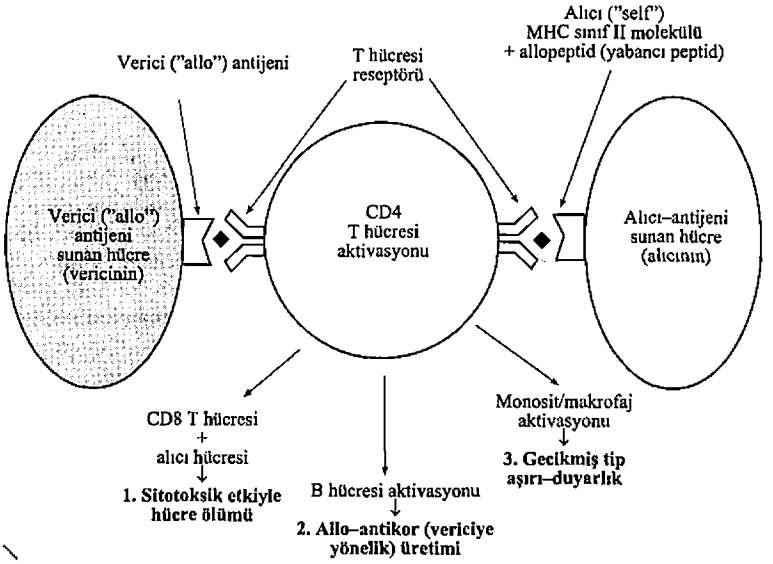
Sitokinler, immün sistem hücreleri tarafından iltihap olayı sırasında sentez edilip çevrelerine salgılanan lokal etkili özel peptid veya protein yapılı iltihap mediyatörleri (aracıları)'dır. Lokal etkileriyle salgılandıkları hücreleri etkilerler **(otokrin etki)** ve/veya yakın çevrelerindeki diğer hücreleri etkilerler **(parakrin etki).** Bu nedenle endojen etkin maddelerin otakoidler grubuna sokulabilirler (bkz. X. Bölümün başı). Bu grupta histamin, serotonin, bradikinin ve diğer kininler, prostaglandinler ve lökotrienler gibi diğer iltihap mediyatörleri de bulunur.

Sitokinler hedef hücreleri bu hücrelerin yüzeyindeki kendilerine özgü reseptörleri uyararak etkilerler. Bu sitokin reseptörleri, **kinazla ilişkili reseptör tipin**dedirler (bkz. 9. Konu), Sitokinler bu membranal reseptörleri aktive ederek hedef hücrelerde belirli genlerin (diğer sitokinlerin sentezini veya sitokin reseptörlerinin sentezini düzenleyen genler gibi) ekspresyonunu artırarak iltihap olayında diğer sitokinlerle sinerjistik etkileşme yaparlar. Bazen de gen ekspresyonunu azaltarak antagonistik etkileşme yaparlar. **Sitokinler** yapı özelliklerine ve işlevlerine göre **aşağıdaki sınıflara ayrılırlar** (i) interlökinler, (ii) kemokinler, (iii) interferonlar, (iv) koloni stimüle edici faktörler (KSF/CSF'ler, colony stimulating factors) ve (v) büyüme faktörleri (BF/GF'ler) ve tümör nekroz faktörleri (TNF-alfa gibi).

İmmünomodülatör ilaçlar, klinik yanıtlarını sitokinlerin etkisinde değişme (modülasyon) yaparak oluştururlar. Bu bağlamda **sitokinler iki ana gruba ayrılırlar:**

(i) İmmün yanıtın indüklenme döneminde antijenin, MHC molekülleri eşliğinde, yönlenmemiş (toy/naif) $CD4^+$ ve $CD8^+$ yardım edici T lenfositlere (Th'lere) sunulması, Th1 hücreleri üzerinden İL-2, TNF-β ve interferon γ'nın etkisiyle **hücre-aracılı immün yanıtın** meydana gelmesinde ve Th2 hücreleri üzerinden **antikor-aracılı immün yanıtın** meydana gelmesinde rol oynayanlar.

* Aslında İL-1 tek bir madde değildir, iki agonist interlökin olan İL-1α ve İL-1β ve bir reseptör antagonisti olan İL-1ra'dan oluşur.



Şekil 37.1: Allogreft reddi olayında vericinin antijen sunan hücrelerinin ve yabancı ("allo") antijenin, alıcının CD4 tipi T lenfositleri tarafından "tanınması", bu lenfositlerin aktivasyonu ve bunun üç sonucu (siyah kare antijen molekülünü temsil eder.)

(ii) İmmün yanıtın akut ve kronik inflamatuvar reaksiyonların geliştiği efektör döneminde rol oynayan **proinflamatuvar (iltihap yapan) sitokinler** (birincil proinflamatuvar sitokinler olan İL-1* ve TNF-α ile ikincil sitokinler olan kemokinler (kemoatraktan sitokinler) ve kronik inflamasyonun onarım aşamasının aktörleri olan **sitokin tipi büyüme faktörleri** yani trombositten türeyen büyüme faktörü (TTBF/PDGF, platelet-derived growth factor)), vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEBF/VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FBF/FGF).

İmmünomodülatör İlaçlar

İmmünomodülatör ilaçlar, yukarıda ana hatları ile belirtilen immünolojik durumları ve immünopatolojik reaksiyonları (yanıtları), aşağıdaki **dört mekanizma**dan biri aracılığı ile istenilen etkinlik düzeyine getiren (duruma göre azaltan veya artıran) ilaçlardır: (i) İmmünosüpresyon (bağışıklığı baskılama), (ii) Antijenlere karşı tolerans oluşturma (immünotolerans veya duyarsızlama/desensitizasyon), (iii) İmmünopotansiyalizasyon ve (iv) İmmünolojik replasman (yerine koyma).

İmmünosüpresyon yapan ilaçların yani immünosüpresiflerin başlıcaları, interlökin üretimini ve etkinliğini inhibe eden ilaçlar, glukokortikoidler ve antiproliferatif ilaçlardır. **İmmünotolerans,** özgül antijeni küçük dozlarda özel desensitizasyon yöntemlerine göre uygulamak suretiyle sağlanabilir; bu tür uygulama, olasılıkla özgül lenfosit klonunun tüketilmesi veya immün sistemin düzenleyici mekanizmalarının aktive edilmesi nedeniyle sonuçta immünosüpresyona yol açar. Ayrıca vücut dışında hazırlanmış özgül antikoru hastaya uygulamak (pasif transfer) suretiyle, vücutta antijene özgü aktif antikor üretimi bir negatif feedback mekanizmayla veya antijenin dışardan verilen antikorla nötralizasyonu sonucu inhibe edilir; bu şekilde yapılan immünotolerans da sonuçta immünosüpresyona yol açar. İmmünotolerans oluşturmak suretiyle yapılan immün baskılama durumunda, vücudun infeksiyona ve habis hücre gelişmesine yönelik doğal savunma sistemi, immünosüpresif ilaçla yapılan baskılama durumunda olduğu gibi zayıflatılmış değildir. Küçük dozlarda antijen vererek yapılan **desensitizasyon** alerjik reaksiyonların tedavisi için alerji kliniklerinde sık uygulanan bir yöntemdir. Antikorun pasif transferi ile yapılan desensitizasyonun yani immünotolerans oluşturmanın örneği, ileride belirtilen anti-Rh_0 antikor uygulanmasıdır. İmmünotolerans suretiyle immün baskılama yapan ilaçlara **tolerojenler** adı verilir. **İmmünopotansiyalizasyon** veya İngilizce kaynaklı daha kısa bir terimle **immünopotansiyasyon** (immunopotentiation), immün reaksiyonun hızlandırılması, güçlendirilmesi veya amplifikasyonudur; bunun mümkün olması için immün sistemin uygulamadan önce yetkin (kompetan) durumda olması **(immünokompetans/immün yetkinlik)** veya subnormal durumdaysa fazla deprese olmaması gerekir. Bu amaçla halen levamizol, inozipleks, adjuvantlar, diyalizabl transfer faktörü, timus hormonları, interferonlar ve interlökin-2 kullanılmakta veya denenmektedir. **İmmünolojik replasman,** immün yetmezlik durumunda yetersiz çalışan immünojenik yapıların transplantasyonu (kemik iliği ve timus transplantasyonu gibi) veya eksilmiş olan faktörlerin (gama-globülin ve hiperimmün özgül immün globülinler gibi) uygulanması suretiyle yapılan **eksik olanı yerine koyma** işlemidir.

İmmünosüpresyon yapmak için başvurulan ilaç-dışı bir yöntem **plazmaferezis** (plazma değiştirme)'dir; otoimmünite ve immün kompleks hastalıklarında immünopatolojik plazma komponentini kandan uzaklaştırmak amacıyla yapılır.

İmmünomodülatör ilaçların farmakoloji yönünden önemli olanları, aşağıda konuyu basite indirgemek için immünosüpresif ilaçlar ve immünostimülan ilaçlar diye iki ana gruba ayrılarak sunulmuştur.

I. İmmünosüpresif İlaçlar

İmmünosüpresif ilaçların çoğu, $CD4^+$ tipi T lenfositlerin aracılığı ile oluşturulan red (rejeksiyon) reaksiyonunun, otoimmünite gelişmesine yol açan hastalıkların (romatoid

artrit, sistemik lupus eritematosus, psöriyazis ve atopik dermatit gibi) tedavisinde kullanılır. **Akut allogreft reddi reaksiyonu**nu güçlü bir şekilde önlerler; organ transplantasyonunda başarı oranını ileri derece artırmışlar ve bu tür girişimin son 40 yıl içinde rutin hale gelmesine olanak sağlamışlardır. Ancak geç gelişen **kronik red reaksiyonu** üzerindeki etkinlikleri düşüktür.

Red reaksiyonunu önlemek için red riskinin en yüksek olduğu başlangıç döneminde yüksek dozda ve sonra bir veya birkaç yıl, daha düşük idame dozunda kullanılırlar. İdame döneminde **akut red epizodları** ortaya çıktığında tedaviyi geçici olarak yoğunlaştırmak gerekir.

Immünosüpresif ilaçların en önemli sakıncaları infeksiyona ve malignite gelişmesine karşı vücudun bir gözetim mekanizması olan **immün savunma sistemini** kırmaları, bunun sonucu olarak vücuttaki latent infeksiyon odaklarını alevlendirmeleri, **oportünistik infeksiyonlara** neden olmaları ve uzun süre kullananlarda ileride **neoplazma gelişmesi riskini** (transplantasyon yapılanlarda 30 yıl içinde %30–40) artırmalarıdır.

Red reaksiyonunun önlenmesinde ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların **temel etki yeri CD4+ tipi T lenfositler**dir. Bu hücrelerde **antijenik uyarının eş–uyarı ile birlikte** başlattığı, **sinyalleme kaskadı** ("signaling cascade") ve **ilaçların etki yerleri** Şekil 37.2 de gösterilmiştir. **Anti–Rh_0 immünoglobülin** ve **normal insan immün globülini** gibi ilaçlar gerçekte immünosüpresyon değil, immünotolerans yaparlar.

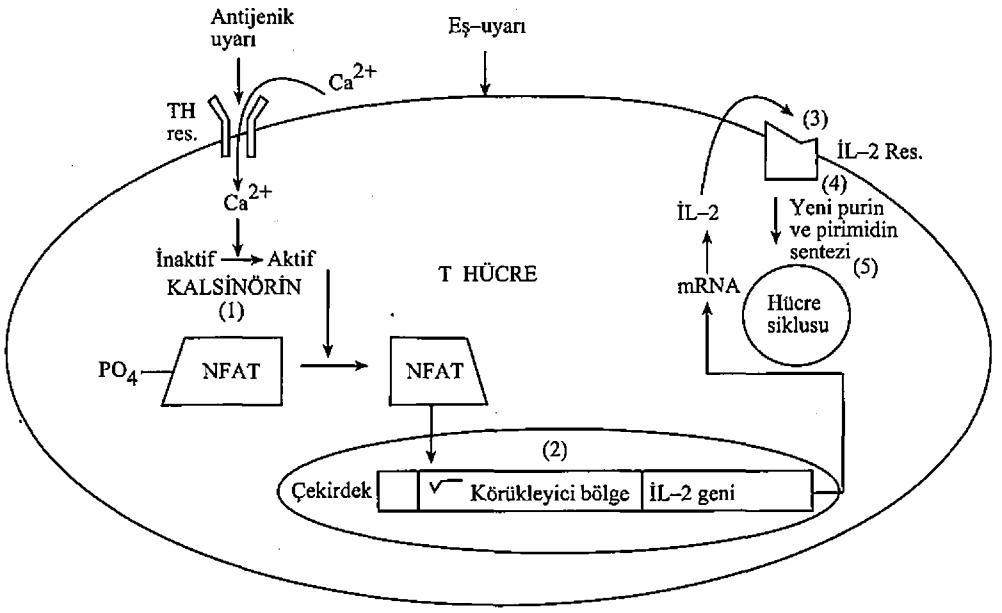
İmmün Sistemin Uygunsuz Etkinliğine Bağlı Hastalıklar Hakkında Genel Bilgi

İmmünomodülatör ilaçların tıbbi önemlerinin anlaşılabilmesi ve tedavide rasyonel bir şekilde kullanılabilmeleri için, immün sistemin olağan–dışı veya aşırı (kısaca uygunsuz) etkinliğine bağlı hastalık durumlarının başlıca özelliklerinin bilinmesinde yarar vardır. Bu nedenle aşağıda immünosüpresif ilaçların iki önemli indikasyonunu teşkil eden red reaksiyonu ve otoimmün hastalıklar hakkında kısa genel bilgi verilmiştir.

Red reaksiyonu: Başka bir kişinin organının nakledildiği (transplante edildiği) kimsede, (alıcıda, "recipient") vücuduna girmiş olan yabancı dokuya yani **allogrefte** (genel adıyla **transplanta**) karşı **hücresel nitelikte şiddetli akut immün reaksiyon** gelişir. Bunun sonucu nakledilen doku yokedilmeye çalışılır, sonuçta organ "reddedilir." Allogrefte karşı gelişen **red reaksiyonu**nun hücresel mekanizması aşağıda açıklanmıştır:

CD4+ tipi (diğer adıyla indükleyici/yardım edici) **T hücreler** red reaksiyonunun başlatılmasında ve koordineli bir şekilde geliştirilmesinde temel rol oynarlar. Reaksiyonun başlatılması için T hücrelerin allogreftten kaynaklanan yabancı antijenleri **tanımaları** ("recognition") gerekir. Transplantasyon bağlamında **tanıma** (**allo–tanıma** yani yabancı antijeni tanıma) iki şekilde olur: (i) T hücreler, vericinin allogreft hücreleri üzerindeki, bu hücrelerin 6. kromozomunda **majör histokompatibilite kompleksi (MHC)** lokuslarına yerleşmiş polimorfik genlerin sentezlettirdiği **yabancı MHC moleküllerini** tanırlar **(dolaysız allo–tanıma).** (ii) T hücreler, yabancı MHC moleküllerinden kopup alıcının dolaşımına girdikten sonra **onun** ("self") **antijen sunan hücreleri** tarafından tutulup işlenen ve bu hücrelerin yüzeyinde **alıcının** ("self") **sınıf II MHC molekülleri ile kombine edilmiş yabancı peptidleri** (antijenleri) tanır **(dolaylı allo–tanıma).**

Dolaysız tanıma çok fazla sayıda CD4+ tipi T hücreyini aktive eder ve akut red olayındaki şiddetli immün reaksiyona neden olur. Dolaylı tanıma ise çok daha az oranda T hücreyi aktive eder, kronik red olayında görülen yavaş gelişen, sinsi bir immün reaksiyona yol açar.



Şekil 37.2: CD4 tipi T hücrenin sunulan antijenle ve eş uyarı ile uyarılması, uyarının transdüklenmesi ve sinyalleme kaskadı ile İL–2 üretiminin artması ve İL–2'nin otokrin etkisi. İL–2:interlökin–2; NFAT: aktive edilmiş T hücresi nükleer faktörü; Th Res.: T hücre reseptörü; İL–2 res.: İL–2 reseptörü. (1) siklosporin ve takrolimusun etki yeri; (2) glukokortikoidlerin etki yeri; (3) interlökin–2 reseptör blokörlerinin etki yeri; (4) sirolimusun etki yeri; (5) mikofenolat mofetil ve azatioprin'in etki yeri.

Ancak yukarıdaki iki türlü antijen tanıma olayı CD4+ tipi T hücrelerin tam olarak aktivasyonunu sağlayamaz. Onun yanında ikinci bir uyarmaya **(eş–uyarmaya/ko-stimülasyona)** gerek vardır. Antijen sunan hücreler üzerlerinde MHC molekülleri (ligandları) yanında **ko-stimülatör ligand molekülleri** de taşırlar. Bu hücreler T lenfositlere yanaştıkları ("docking") zaman, kendi MHC molekülleri ile T hücreler üzerindeki **T hücresi (TC) reseptörleri** ni (bkz. Şekil 37.1) ve ko-stimülatör ligand molekülleriyle **T hücrelerin ko-stimülatör reseptörlerini** uyarırlar. Bu iki uyarının birlikte etkimesi ile T hücresi yeterli derecede uyarılır; bunun sonucu otokrin bir büyüme faktörü olan **interlökin–2** (İL-2) salgılar. İL–2 hem kendini salgılayan ve hem de çevredeki diğer CD4+ tipi T hücrelerde proliferasyona, klon genişlemesine ve sitokin üretimine neden olur. **En iyi tanımlanmış eş uyarılar,** T hücresi yüzeyindeki CD28 ve CD154 türü moleküllerin, antijen sunan hücre yüzeyindeki kendilerine özgü sırasıyla B7 ve CD4D moleküllerine bağlanmasına bağlı uyarılar veya etkileşmelerdir.

Yabancı antijen ve MHC molekülleri ikilisi ile böylece **aktive edilen CD4+ T hücreler,** hücre–hücre teması ve sitokin salgılama suretiyle: **(i)** antikor salgılayan **B hücreleri** aktive ederek yabancı antijene karşı **antikor (allo–antikor) üretiminin artmasına, (ii) sitotoksik CD8+ tipi T hücreleri** aktive ederek **antijene özgül hücre lizisine** ve **(iii) monosit/makrofajları** aktive ederek **gecikmiş tipte aşırı–duyarlık reaksiyonlarına** neden olurlar (Şekil 37.1). Aktive edilmiş CD4+ T hücreleri tetiklediği yukarıdaki üç olay en sonunda **greft'in parçalanıp yıkılması ile sonuçlanan üç efektör mekanizmayı** oluşturur.

İmmünosüpresifler, organ transplantasyonu sırasında red reaksiyonunu baskılamadan başka kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda **graft versus host hastahğını** baskılamak için de kullanılırlar.

İmmünosüpresif ilaçlardan bazıları koroner ve diğer arter bozukluklarında tıkanıklık olan bölgeye tıkanıklığı gidermek için arter içine yerleştirilen **stentlerin** yapıldığı materyele önceden emdirilerek **ilaç salan** (drug eluted) **stent** yapılmasında da kullanılırlar. Stent yerleştirilenlerde önemli bir sorun stente karşı damar çeperinde gelişen doku proliferasyonu ile stentin tıkanmasıdır. İlaç salan stentler yavaş olarak (aylarca süren) salıverdikleri çok küçük miktardaki ilaçla stentin tıkanmasını, önemli derecede geciktirirler.

Otoimmün hastalıklar ve diğer bozukluklar: Patojenezinde otoimmünitenin (organizmanın kendi hücresine ve dokusuna karşı immün yanıt/inflamasyon oluşturmasının) rol oynadığı hastalıklar, immünosüpresif ilaçların **ikinci önemli indikasyon grubunu** oluşturur. Bu ilaçlar söz konusu hastalıkları baskı altında tutarak hafifletirler, düzeltirler ve nükslerini önleyebilirler. Bu hastalıklar arasında atopik ekzema ve plak psoriyazis gibi cilt hastalıkları, romatoid artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, diffüz toksik guvatr, idiyopatik trombotik purpura, bazı hemolitik anemiler, çoklu belirti veren Behçet hastalığı, bazı glomerülonefrit tipleri, ülseratif kolit, myastenia gravis ve sistemik lupus eritematosus bulunur. Ayrıca nefrotik sendrom tedavisinde de kullanılırlar.

İmmünosüpresif ilaçlar, kural olarak daha güvenli ve daha düşük fiyatlı baskılayıcı ilaçlara yanıt vermeyen ağır olgularda ve bu ilaçlarla deneyim kazanmış uzmanların ve transplantasyon uzmanlarının tavsiyesiyle ve onların gözetimi altında kullanılmalıdırlar.

İmmünosüpresif ilaçların sınıflandırılması

İmmünosüpresif etki mekanizmalarına göre bu grup ilaçlar **5 sınıfa ayrılırlar:** 1. İnterlökin-2 (İL-2) üretimini ve etkinliğini inhibe edenler, 2. Sitokin genlerinin ekspresyonunu baskılayanlar (glukokortikoidler), 3. Purin veya pirimidin sentezini selektif olarak inhibe edenler (antiproliferatif ilaçlar), 4. Sitokin modülatörü biyoteknoloji ürünleri, 5. Diğer immünosüpresifler.

1. İNTERLÖKİN-2 (İL-2) ÜRETİMİNİ ve ETKİNLİĞİNİ İNHİBE EDENLER

Bu sınıftaki ilaçlar T lenfositlerdeki İL-2 ile ilişkili etkilerini bu hücrelerde kalsinörini inhibe etmek suretiyle yaparlar (Şekil 37.2). Bunlara **kalsinörin inhibitörleri** de denilir.

Siklosporin

Beauveria nivea adlı fungustan elde edilen 11 amino asidli siklik bir polipeptid (undekapeptid)'dir. Halen kullanılan immünosüpresif ilaçların **etkililiği** (efkasitesi) **en yüksek olanıdır.** Antijenin tanınmasını izleyen otoimmün yanıtın erken basamaklarını önleyerek immünosüpresyon yapar. Gelişmiş bir otoimmün yanıtı veya gelişmiş red reaksiyonunu tedavi edemez, fakat gelişmeden önce verilerek yanıtın veya reaksiyonun oluşmasını engeller. Tıbbi kullanıma girmesiyle böbrek transplantının sağkalımını uzatmış ve başarı oranını yükseltmiştir. Kalp ve karaciğer transplantasyonu yapılmasını mümkün kılmıştır.

CD4+ tipi T lenfositlerde, T lenfosit reseptörünün antijenle uyarılması ile başlatılan sinyalleme kaskadı basamaklarından birini oluşturan ve **Ca^{2+}'a bağımlı bir fosfataz enzimi** olan **kalsinörin'**i selektif olarak inhibe eder, onun fosfataz etkinliğini azaltır. Siklosporin kalsinörin'i doğrudan etkilemez. Kalsinörin'i, sitoplazmik bir reseptör (immünofilin) olan **siklofilin** molekülü ile birleştikten sonra inhibe eder. Bu enzimin yaptığı defosforilasyon reaksiyonu, inaktif durumda iken sitoplazmada bulunan ve **"aktive edilmiş T lenfositlerin nükleer faktörü" (NFAT)** adı verilen faktörün hücre çekirdeğine transferi için gereklidir. Defosforilasyona uğramış durumdaki NFAT çekirdekte interlökin-2 (İL-2) dahil birçok sitokin geninin körükleyici (promoter) bölgesindeki bağlanma yerine bağlanarak bu genlerin transkripsiyonunu ve başta İL-2 olmak üzere T lenfositleri de birçok sitokinin türünün üretimini azaltır. İL-2, T lenfositler için bir büyüme ve farklılaşma faktörü işlevi yapan bir lokal hormondur.

Bu olay zincirinin, siklosporinle kalsinörün düzeyinde kesilmesi, İL–2 üretimini engelleyerek antijenik uyarının İL–2 aracılığı ile T lenfositlerde etkinlik artması ve proliferasyon yapmasını önler. Böylece CD4+ tipi lenfosit aktivasyonunun Şekil 37.1'de gösterilen üç önemli sonucu önlenmiş olur. Siklosporin, ayrıca, CD4+ tipi T hücrelerin hücre siklusunun istirahat döneminde kalmasına neden olur ve olgunlaşmasını önler. Olgun T lenfositler üzerinde etkisizdir; bu nedenle antijen sataşmasından (örneğin allojeneik transplantasyondan) sonra **mümkün olduğu kadar**

erken, tercihan 24 saat içinde uygulanmaya başlanılmalıdır.

İmmünosüpresif etkisinin **üç önemli özelliği** vardır: **(i)** Süpresör T lenfositlerin fonksiyonunu bozmaz; CD4+ tipi (indükleyici/yardım edici) T lenfositler tarafından yapılan ve süpresör hücreleri indükleyen lenfokinlerin üretimine dokunmaz, **(ii)** Benzeri diğer ilaçların aksine **myelosüpresyon** (kemik iliği baskılanması) **yapmaz** ve **(iii)** Doğal öldürücü lenfositleri inhibe etmez. Makrofajlar üzerindeki inhibitör etkinliği yetersiz derecede olduğundan, bu hücreleri de baskılamak için **prednizon ile birlikte** kullanılır. T hücrelere bağlı antijenlerin yaptığı mitojenik etkinliği ve interlökin–2 (İL–2), İL–2 reseptörü, İL–3, İL–4, TNF–α ve interferon–gama gibi immün sistemin önemli birçok **düzenleyici proteininin üretimini azaltır;** *geç oluşan aşırı duyarlık reaksiyonlarını güçlü bir şekilde inhibe eder.* Ancak, transplantasyon olgularında kullanıldığı zaman **akut red reaksiyonu**nu güçlü şekilde önleyebildiği halde, geç gelişen **kronik red reaksiyonuna** karşı etkinliği düşüktür. B lenfositlerin antikor üretimini ve kemik iliğinde granülosit–koloni stimüle edici faktör üretimini azaltır. İn vitro deneylerde duyarlı T lenfositlerin baskılanması için siklosporin'in; lenfosit, aktive edici uyarıya (antijen gibi) maruz kaldıktan sonra erken (en fazla 3 saat içinde) ortama konulmasının gerektiği bulunmuştur.

Red reaksiyonuna karşı genellikle diğer immünosüpresan ilaçlarla, özellikle glukokortikoidler veya azatioprin ya da mikofenolat mofetille **kombine edilerek kullanılır.** Sirolimusla da kombine edilebilir.

Siklosporin mide–barsak kanalından kısmen absorbe edilir. Bu nedenle ağızdan alınabilir; fakat biyoyararlanımı az ve fazla değişkendir. Özel bir formülasyona göre **mikroemülsiyon şeklinde** hazırlanan **oral şekillerinin** (örneğin Neoral adlı kapsül veya oral solüsyon müstahzarının) biyoyararlanımı % 30–35 kadardır ve fazla değişkenlik göstermez. Barsak epitel hücrelerinden geçerken bu hücrelerin membranında yerleşmiş olan bir dışa-atım (efflux) pompası olan P-glikoprotein tarafından kısmen geri (lumene) atılır. Plazmada lipoproteinlere (DDL ve YDL'ye) bağlanmış olarak taşınır; reseptör–aracılı endositozla DDL reseptörü taşıyan hücrelere girer. Dokularda dağılımı DDL reseptörlerinin dağılımına uyar; bu nedenle karaciğer, endokrin bezler, böbrekler ve yağ dokusu hücrelerinde toplanır. Barsak ve beyinde çok az toplanır. Karaciğer transplantasyonunu izleyen günlerde ve plazmada DDL düzeyinin düştüğü diğer durumlarda toksisitesi artar; bu durumlarda beyine girişi arttığından psikiyatrik yan tesirleri de artar. Karaciğerde P450 sitokrom oksidazlar (özellikle CYP3A4) tarafından metabolize edilmek suretiyle elimine edilir; metabolitleri büyük ölçüde safra ile itrah edilir. Eliminasyon hızı bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (ortalama 27 saat kadar).

Siklosporin, aşağıdaki ilk iki indikasyonda başlangıçta hastanın durumuna göre 1–2 hafta günde 10 – 15 mg/kg dozunda (bir veya iki kezde) ağızdan verilir; daha sonra doz azaltılabilir. Organ transplantasyonunda uygulamaya **transplantasyondan 4–12 saat** önce başlanır. İntravenöz dozu, oral dozun yaklaşık 1/3'ü kadardır (günde i.v. infüzyonla 2–6 saat boyunca 3–5 mg/kg). İntravenöz uygulama ameliyattan sonra 2 hafta sürer, **sonra doz azaltılarak oral idame dozuna geçilir.** İdame dozu 1 yıla kadar sürdürülebilir. Siklosporin klinikte **başlıca üç indikasyon grubunda kullanılır:**

(i) Böbrek, kemik iliği, karaciğer, kalp ve kalp–akciğer ile yapılan **allojeneik transplantların (allogreftlerin) red reaksiyonunun önlenmesi:** Bu indikasyonda siklosporin + prednizon ile yapılan yeni uygulamanın, eskidenberi kullanılan azatioprin + prednizon kombinasyonuna göre, reddi önleyip allogreftin ömrünü uzatmada daha başarılı olduğu saptanmıştır. Allogreftin ömründeki uzama derecesi, organa göre değişmek üzere % 50 – 100 arasında olmuştur. **(ii)** Kemik iliği transplantasyonundan sonra ortaya çıkan **graft–versus–host reaksiyonunun önlenmesi ve oluşmuşsa tedavisi. (iii) Otoimmün hastalıkların tedavisi:** Ağır aktif romatoid artrit, diffüz toksik guvatr (Graves hastalığı), buna bağlı oftalmopati, uveit, bilyer siroz, ağır psöriazis, sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı, tip I diyabet, myastenia gravis, mültipl skleroz, otoimmün tipteki aplastik anemi, dermatomyozit, polimyozit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve pemfigus'un tedavisinde kullanılabilir. Otoimmün hastalıkların tedavisinde önceki iki indikasyonda olduğundan **daha ufak dozda** (ağızdan günde 2.5–7.5 mg/kg gibi) verilir.

En ciddi **yan tesirleri** nefrotoksisite, nörotoksisite, tromboembolizm, hepatotoksisite ve hipertansiyondur. Daha az ciddi olanlar gingiva hiperplazisi ve hipertrikozis (kıllanma)'dır. En sık görülen (% 25–75) ciddi yan tesiri **böbrek bozukluğu**dur. Nefrotoksik etkisi **doz–kısıtlayıcı** niteliktedir; bu nedenle siklosporin tedavisi sırasında **serum kreatinin düzeyinin yakından izlenmesi** gerekir. Akut nefrotoksik etkisi geri-dönüşlüdür. Ürik asidin renal itrahını azalttığı için hiperürisemi yapar. Kanda total kolesterol ve LDL kolesterolu düzeyini yükselterek **hiperlipidemi** yapar; bu olay, olasılıkla karaciğerde kolesterolun safra asidlerine dönüşümünde rol oynayan 26–hidroksilazın inhibisiyonuna bağlıdır. **Hipertansif etkisi,** kısmen, damar endotelini bozmasına ve endotelde nitrik oksid oluşumunu azaltmasına bağlı damar büzülmesinden ileri gelir. Endotelle ilgili böyle bir toksik etki, renal kan akımını azaltmasına ve nefrotoksik etkiye de katkıda bulunabilir.

Biyoyararlanım ve eliminasyonun değişkenliği nedeniyle, mümkün olan durumlarda özellikle idame döneminde siklosporin'in **kan düzeyinin izlenmesi** tavsiye edilir. Hastanın yeterli derecede hidratasyonu ve i.v. mannitol solüsyonu ile diürez yapmak suretiyle nefrotoksik etkisi azaltılabilir. Beyinde piramidal sistemde ve serebellumda disfonksiyona, periferik nöropatiye ve görece sık olarak konfüzyon ve dezoriyantasyon gibi **psikiyatrik bozukluklara** neden olur. Başağrısı, kulak çınlaması, konjonktivit ve, prolaktin salgılanmasını artırdığı için, jinekomasti yapabilir. İnjeksiyonluk şeklinin çözücüsü anafilaktoid reaksiyona (ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem, hipotansiyon gibi) neden olduğu için mümkün olduğu kadar ağızdan kullanılmalıdır. Diğer immünosüpresif ilaçlar gibi, uzun süre kullanıldığında iyatrojenik kanser riskini az da olsa artırır; özellikle malign lenfoma yapabilir.

İlaç etkileşmeleri: Karaciğerde **CYP3A4 enzimini indükliyen bazı ilaçlar** (karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital ve rifampisin gibi) siklosporin'in kan düzeyini ve etkinliğini azaltırlar; bu etkileşmeler sonucu, siklosporin

TABLO 37.1

Siklosporin ile ilgili ilaç etkileşmeleri[1]

Siklosporin'in serum düzeyini artıran	Siklosporin'in serum düzeyini azaltan	Aditif nefrotoksisite riski yaratan
Glukokortikoidler	Barbitüratlar	Aminoglikozidler
Ketokonazol, itrakonazol	Rifampisin	Amfoterisin
Oral kontraseptifler	Ko-trimoksazol ve benzeri kombinasyonlar	Meifalan
Androjenik steroidler	Karbamazepin	Ko-trimoksazol
Doksisiklin	Fenitoin	
Makrolid antibiyotikler (eritromisin gibi)		

1. Bos ve diğ., 1989'da kısmen değiştirerek alınmıştır.

ile kontrol altına alınmış transplantlı hastalarda red reaksiyonunun ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bazı ilaçlar (ketokonazol, itrakonazol, eritromisin ve olasılıkla diğer makrolidler ve dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri gibi) **CYP3A4 enzimini inhibe ederek** siklosporin'in kan düzeyini ve toksisitesini artırırlar. İnhibitör ilaçlar barsak epitelinde bu enzimle yakın ilişkili bir dışa–atım pompası olan P-glikoproteini inhibe ederek de siklosporinin kan düzeyini arttırıcı yönde etkileşme gösterirler (bkz. 11. Konu II. Bölüm). Belirtilen bu ilaçlardan bazılarının siklosporin ile birlikte kullanılması gerekebilir; bu durumda siklosporinin kan düzeyinin izlenerek dozunun ayarlanması tavsiye edilir. Siklosporin'in ketokonazol ile birlikte azaltılmış dozda verilmesi ile siklosporin tedavisinin maliyeti düşürülebilir. **Nefrotoksik ilaçlar** (aminoglikozidler, amfoterisin ve fluorokinolonlar gibi), siklosporin ile bu toksik etki bakımından **aditif etkileşme** gösterirler. Belirtilen üç tür etkileşmeye yol açan ilaç örnekleri Tablo 37.1'de gösterilmiştir. Siklosporin böbrekte glomerüler filtrasyon hızını azalttığı için digoksin'in toksisitesini artırabilir. Aynı enzimle (CYP3A4) metabolize edilen simvastatin ve lovastatin'in rabdomyoliz yapıcı etkinliğini artırır.

Takrolimus

Streptomyces tsukubanensis'ten elde edilen bir makrolid antibiyotiktir. Yapıca siklosporinden farklıdır. CD4+ tipi T lenfositler üzerindeki inhibitör etkisinin in vitro testlerde siklosporininkinden 50–100 kez daha güçlü olduğu bulunmuştur.

Siklosporin gibi **kalsinörin inhibitörü**dür ve aynı mekanizma ile CD4+ tipi (indükleyici/yardımcı edici) T lenfositleri selektif bir şekilde inhibe eder. Kalsinörini etkileyebilmesi için, siklosporini bağlayan siklofilinden ayrı bir sitoplazmik reseptör (immünofilin) olan **FK–bağlayan protein 12** (FKBP–12) molekülü ile kompleks yapması gerekir.

Takrolimus **karaciğer transplantasyonunda** özellikle tercih edilir. Bu ameliyattan sonra karaciğerde başlangıçta hipofonksiyon bulunuşu nedeniyle barsağa safra salgılanması azalır ve yağ absorpsiyonu yavaşlar. Takrolimus, siklosporine göre suda daha fazla çözünür ve absorpsiyonu safra tuzu reabsorpsiyonuna bağımlı olmadığı için ağızdan verilen dozunun bu durumda biyoyarlanımı, siklosporininkinin aksine azalmaz. **Böbrek transplantasyonunda** önemli bir yararı, hasta siklosporine refrakter duruma gelmiş ve akut red reaksiyonu riski ortaya çıkmışsa **"kurtarma"** ("salvation") tedavisi için kullanılmasıdır. Bu durumda akla gelebilecek siklosporin dozunu artırma yaklaşımı akut red reaksiyonu riskini ortadan kaldırmaz.

Günde ağızdan 100–300 μg dozunda (ikiye bölünerek) verilir; i.v. infüzyonla 24 saat boyunca 10–100 μg/kg uygulanır. Uygulama transplantasyondan önce başlatılır. Hipertansif yan tesiri daha azdır; fakat nörotoksisitesi ve nefrotoksisitesi daha fazla gözükmektedir. Duygudurum bozuklukları, gastrointestinal bozukluklar, elektrolit ve kan bozuklukları, tromboembolik ve iskemik olaylar yapabilir. Çocuklarda kardiyomyopati yapabilir. Glukoz metabolizmasını bozarak diyabet yapabilir.

%0.1'lik kremi, lokal olarak günde 2 kez sürülerek orta veya ağır atopik egzamanın tedavisinde kullanılır. Bu indikasyonda birinci sıra ilaç olan lokal kortikosteroid preparatlarının uygulanamadığı olgularda kullanılır.

Pimekrolimus: Takrolimus benzeri bir immünosüpresif ilaçtır. Hafif ve orta derecede atopik egzamanın belirtilerinin tedavisi ve nükslerini önlemek için aralıklı olarak %1'lik krem şeklinde lokal kullanılır. Sistemik olarak (organ transplantasyonunda) kullanılmaz. Uygulandığı yerde malign cilt lezyonu yapabildiği bildirilmiştir.

Sirolimus (Rapamisin)

Önceki iki ilacın aksine T lenfositlerin İL–2 üretimini engellemez; üretilen İL–2'nin, diğer CD4+ tipi lenfositlerin ve diğer immün sistem hücrelerinin membram üzerindeki İL–2 reseptörlerini uyarması sonucu başlatılan **reseptör-sonrası olayları** ("transükleme kaskadını") inhibe eder. Kalsinörin inhibitörü değildir. Etki yapabilmesi için, takrolimus gibi, hücre içinde FKBP–12 molekülüne bağlanması gerekir. "FKBP-12+sirolimus kompleksi" İL-2 reseptörü ile ilişkili transdükleme kaskadının bir basamağını teşkil eden ve T hücresi proliferasyonu için kritik bir protein kinaz enzimi olan **mTOR enzimini** inhibe eder. Böbrek transplantasyonu yapılanlarda ameliyat yarası nedbeleştikten sonra verilmeye başlanarak ağızdan kullanılır. Siklosporin ve/veya glukokortikoidlerle kombine edilir. Venöz tromboembolizm, gastrointestinal ve kan bozuklukları, hiperlipidemi ve akciğer bozuklukları yapabilir.

2. SİTOKİN GENLERİNİN EKSPRESYONUNU İNHİBE EDENLER (GLUKOKORTİKOİDLER)

Bu sınıfta sitokinlerin üretimini düzenleyen genlerin ekspresyonunu inhibe etmek suretiyle immün reaksiyonun gerek iltihap–öncesi dönemini ve gerekse iltihabi reaksiyon dönemini non–spesifik bir şekilde baskılayan **glukokortikoid ilaçlar** bulunur. Bu ilaçlar, immünolojik nedenlere dayanmayan iltihabi reaksiyonu da inhibe ederler. Geniş spektrumlu ve güçlü immünosüpresif etkinlik gösterirler. T ve B lenfositlerin, antijeni tanımasını önlemezler. Fakat glukokortikoidler (i) T lenfositlerin sitokin (interlökin–1, –2, –3, –5, tümör nekroz faktörü–α ve interferon–gama gibi) salgılamasını ve böylece hücresel immü-

nolojik reaksiyonu başlatmasını önlerler. Bu etkinin moleküler temeli glukokortikoidlerin hücrede kendilerine özgü sitoplazmik glukokortikoid reseptörlerine bağlandıktan sonra çekirdeğe geçmesi, orada **sitokin genlerinin körükleyici (promoter) bölgesindeki bağlanma yerine bağlanarak** genin transkripsiyonunu inhibe etmesi ve ayrıca nükleer faktör kappa B'nin aktivasyonunu inhibe etmesidir. **(ii)** B lenfositlerin antikor oluşturma yeteneğini inhibe ederler, **(iii)** Makrofajların ve onların öncülü olan monositlerin ve ayrıca polimorfonükleer lökositlerin migrasyon ve fagositoz yeteneğini inhibe ederler; bu hücrelerin lizozomlarını stabilize ederler. **(iv)** Lenfositlerin dolaşımdan lenf düğümlerine ve kemik iliğine yani ekstravasküler kompartmana kaymalarını artırırlar; dolaşımdaki lenfosit düzeyini azaltırlar. T'lerde yaptıkları lenfositopeni B'lerdekinden daha fazladır. Lenfosit yıkımını artırırlar ve lenfatik dokuyu ufaltırlar (**lenfolitik etki**), **(v)** İmmünolojik iltihabi reaksiyon oluşmasına katkıda bulunan kompleman sisteminin aktivasyonunu engellerler.

Glukokortikoidler, immün hastalıkların tedavisinde, immünosüpresyon yapıp hastalığın altında yatan immünolojik ve inflamatuvar olayları baskı altında tutmak için, **ilk sıra ilaç olarak ve yüksek dozda** kullanılırlar. Bazı indikasyonlarda daha etkin olan siklosporin ve benzeri ilaçlar ile kombine edilirler. Bunlara **yeterli derecede yanıt vermeyen** olgularda daha toksik olan diğer ilaçlara yani antiproliteratif ilaçlara başvurulur. Glukokortikoid ilaçlardan immünosüpresif olarak genellikle **prednizon** ve **prednizolon** kullanılır. Prednizon bu amaçla tedavinin başlangıcında uzunca bir süre (örneğin 6 – 10 hafta) günde 3 – 5 mg/kg (erişkinde 200–400 mg) dozunda genellikle ağızdan verilir; daha sonra iki günde bir verilen daha ufak dozlara (40 mg gibi) inilir ve prednizona ilave olarak, fazla toksik olmayan ufak dozlarda antiproliferatif ilaçlar da verilebilir. İmmünosüpresif olarak diğer glukokortikoid ilaçlar da **prednizona eşdeğer dozda** kullanılabilirler (bkz. 78. Konu). Başlangıç dozunun, belirtilen sınırın üstüne çıkarılması immünosüpresif etkinliği daha artırmaz; fakat tavsiye edilen yüksek doz düzeyinde bir kısmı zaten ortaya çıkmış olan yan tesirleri ve riskleri daha da artırır. Organ transplantasyonlarında allograftın reddini önlemek için glukokortikoid ilaç başlangıçtan itibaren siklosporin ve benzeri ilaçlar ile birlikte verilir.

Diğer glukokortikoid ilaçlara ve bu grup ilaçların yan tesirlerine kitabın 78. Konuda değinilmiştir. Burada **vurgulanması gereken nokta,** prednizon ve diğer glukokortikoid ilaçların uzun süre yüksek dozda uygulanmaları sonucu belirgin Cushing–benzeri belirtiler (örneğin aydede yüzü, şişmanlama), adrenal korteks atrofisi, infeksiyona ve diğer stres yaratan durumlara dayanıksızlık ve gastrointestinal kanalda mukoza ülserleri ve kanama meydana gelmesidir. Yan tesirler nedeniyle, yüksek dozla tedavi edilen hastanın infeksiyon gelişmesi, feçes veya kusmukta kan, davranış bozukluğu, diyabet ve diğer metabolizma bozuklukları ve diğer yan tesirler bakımından devamlı izlenmesi gerekir. Bu komplikasyonların önlenmesi, tedavisinden daha kolaydır. Komplikasyon oluştuğunda doz mümkün olan minimum düzeye indirilir. Belirli bazı komplikasyonları önlemek için nistatin ve diğer antibiyotikler, aşılar ve antasid ilaçlar profilaktik olarak uygulanabilirler.

3. PÜRİN ve PİRİMİDİN SENTEZİNİ SELEKTİF OLARAK İNHİBE EDENLER

Bu sınıfta antineoplastik olarak da kullanılan antiproliferatif (hücre proliferasyonunu önleyen) **alkilleyici** ve **antimetabolit** türü ilaçlar bulunur. Bunların bazılarından **neoplazmalara karşı kullanılan dozlarına oranla daha düşük dozlarda** verilerek immünosüpresyon yapmak için yararlanılır. **Sitotoksik immünosüpresif ilaçlar** diye de adlandırılırlar. Bu iki tür ilacın ortak etkisi T hücreleri dahil bütün hücrelerin bölünmelerini (proliferasyonlarını), onların bölünme hızları ile orantılı bir etki gücüyle inhibe etmeleridir. Etki mekanizmalarına kanser ilaçları ile ilgili 36. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir. Alkilleyici olanlar purin ve pirimidin sentezine dokunmadan DNA'yı dolaysız etkileri ile bozarlar, antimetabolit türü ilaçlardan daha toksiktirler ve daha az kullanılırlar.

Bunlarla tedaviye, 36. Konuda belirtilen ciddi yan tesirleri nedeniyle, esas olarak, **glukokortikoidlerle kontrol altına alınamayan durumlarda başvurulur.** İmmünosüpresif etkinlik göstermeleri, esas olarak, immün reaksiyonlarda rol oynayan **lenfositlerin, makrofajların ve polimorf nukleuslu lökositlerin üretimini inhibe etmelerine** bağlıdır. Hayvanlarda deneysel olarak yapılan gecikmiş (hücresel) tipteki immün reaksiyonlarda ve sitotoksik tipteki immün reaksiyonlarda, bu grubun antimetabolit tipteki ilaçlarının, antikora bağlı reaksiyonlarda olduğundan daha fazla immünosüpresif etkinlik gösterdikleri saptanmıştır. Bu nedenle **allogreft reddi** gibi CD4+ tipi T lenfositlerin birinci planda rol aldıkları **hücresel immünite reaksiyonlarında** antimetabolit tipi antiproliferatif ilaçlar **alkilleyicilere tercih edilirler ve daha sık kullanılırlar.**

Antiproliferatif ilaçlar, böbrek ve diğer organ transplantasyonlarında allogreftin reddini önlemek için glukokortikoidlerle **kombine** olarak kullanılabilirler; ancak bu indikasyonda onların yerini büyük ölçüde (fakat tamamiyle değil) siklosporin ve takrolimus almıştır. Bu ilaçlar ayrıca, daha az toksik ilaçlara yanıt vermeyen aşağıdaki **otoimmün hastalıkların tedavisinde** de yararlı olabilirler: romatoid artrit, Behçet hastalığı inflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı vb.), sistemik lupus eritematozus, kronik aktif hepatit, otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, nefrotik sendrom, sistemik nekrotizan vaskülit, ağır psöriyazis, Wegener granulomatozu, dolaşan antikoagülanlar ve Goodpasture sendromu.

Bu ilaçların immünosüpresif ilaç olarak, kanser–dışı hastalıkların tedavisinde kullanılmaları halinde, hastanın kalan ömrü, çoğu ileri yaşta yakalanmış kanser hastalarına göre genellikle uzundur ve hastalık, çoğu zaman, öldürücü nitelikte bir hastalık değildir. Bu nedenle söz konusu ilaçların bir süre sonra **iyatrojenik neoplazmalara neden olmaları,** belirtilen indikasyonlarda önemli bir sorun oluşturur (bkz. 7. Baskı. 1. Cilt s. 1086).

Antiproliferatif ilaçların **teratojenik etkisi** vardır. Alkilleyici ilaçlarda bu etki, antimetabolit ilaçlarda olduğundan daha güçlüdür. Bu nedenle sözkonusu ilaçların tümünün **gebelik sırasında kullanılmamaları** gerekir; ancak tedavinin yararının zararına göre fazla olacağına inanılan özel durumlarda, tercihan gebeliğin ilk üç ayından sonra olmak koşuluyla, azatioprin kullanılabilir. Siklosporinin gebelikte kullanılması ile ilgili olarak azatioprin ile olduğu

kadar deneyim yoksa da azatioprinden daha zararlı olmadığı gözükmektedir. İmmünosüpresif olarak kullanılmaları sırasında, bu ilaçların erkeklerde azoospermi ve buna bağlı **kalıcı kısırlık** yapmaları da genç hastalarda sorun teşkil eder. Bu sorunu önlemek için, tedaviye başlamadan önce hastadan yeterli miktarda sperma alınıp dondurularak, ileride gerekebilecek **yapay dölleme** için saklanılması yoluna başvurulmaktadır.

Azatioprin: Purin antimetaboliti (bkz. 36. Konu) olan bir ilaçtır. Vücutta yavaş olarak **6–merkaptopurin**'e ve daha sonra bir ribonukleotid türevine dönüşmek suretiyle etkinlik kazanır. Azatioprin, 6–merkaptopurin ve diğer sitotoksik ilaçlara oranla en hafif yan tesir oluşturması nedeniyle antiproliferatif ilaçların immünosüpresif olarak en sık kullanılanıdır. Başta CD4 tipi T hücreler olmak üzere çeşitli immün sistem hücrelerinde yeni purin nukleotidi sentezini inhibe ederek onların proliferasyonunu engeller. Yan tesirleri kalitatif yönden diğer purin antimetabolitlerininkinden pek farklı değildir. En sık görülenleri kusma, ateş, ciltte esmerleşme ve kemik iliği depresyonuna bağlı olan lökopeni, trombositopeni ve anemidir. Hepatotoksik etkisi de vardır, pankreatit de yapabilir. Tedavinin başlangıcında ağızdan veya parenteral (i.v.) günde 3 – 5 mg/kg dozunda kullanılır. Klinik belirtilerde yaptığı düzelme 2 – 4 haftalık tedaviden sonra başlar. Daha sonra günde 1–3 mg/kg dozunda ilaç uygulanarak yapılan idame tedavisine geçilir. Transplantasyon olgularında uygulamaya, ameliyat gününden itibaren başlanılır. Allopurinol bu ilacın etkisini potansiyalize eder.

Mikofenolat mofetil: Fungal kaynaklı bir antibiyotiğin yarı-sentetik türevidir. Ön-ilaçtır ve vücutta **mikofenolik aside** dönüşerek etkinlik kazanır. Temel etkisi T ve B lenfositlerde de novo (en baştan) purin sentezinde rol oynayan inozin monofosfat dehidrojenaz enzimini inhibe etmesidir. Böylece hem T ve hem de B lenfositlerin proliferasyonunu baskılar ve sitotoksik T lenfositi üretimini azaltır. Vücuttaki diğer hücreler DNA ve RNA sentezinde kullanılan purinleri başka yollardan ürettikleri için T ve B hücreleri dışındaki hücrelere dokunmaz; bu nedenle T'lere ve B'lere selektif baskılama yapar. Etki mekanizması bakımından bir purin antimetaboliti olan azatioprin'e yakından benzer; ona göre **daha selektif** ve **daha güçlü etkilidir.** Transplantasyonla ilgili kullanımda giderek onun yerini almaktadır. Böbrek, karaciğer ve kalp transplantasyonunda siklosporin ve glukokortikoidlerle kombine edilerek **red reaksiyonunu önlemek** için kullanılır. Böbrek transplantasyonunda başlangıçta ağızdan veya i.v. infüzyonla günde 1 g ve kalp transplantasyonunda günde 2 kez 1.5 g verilir; uygulamaya ameliyattan sonra en geç 72 saat içinde başlanır. Bu ilacı kullananlarda oportünistik infeksiyon ve lökopeni riski azatioprine göre **daha yüksektir.** Başlıca yan tesirleri kemik iliği baskılanması ve bazen dozu kısıtlayacak kadar şiddetli diyaredir.

Metotreksat: Folat antimetabolitidir. Özelliklerine 36. Konuda değinilmiştir. Alkilleyici ilaçlara göre daha az toksiktir. Antimetabolit türü ilaçlar arasında immünosüpresan olarak **en fazla tercih edilen ve en fazla kullanılan ilaçtır.** İmmünosüpresif ilaç olarak **hastalık modifiye edici ilaçlara yanıt vermeyen otoimmün hastalıklarda** kullanılır. Düzelme meydana gelene kadar haftada bir 25 – 50 mg dozunda i.v., i.m. veya ağızdan verilir; daha sonra aynı dozda ayda bir uygulanır.

Siklofosfamid: Alkilleyici tipte bir antineoplastik ilaçtır. Sitotoksik immünosüpresif ilaçların **en güçlüsü** olduğu kabul edilir; ancak toksisitesinin fazlalığı nedeniyle immünosüpresif ilaç olarak **kısıtlı sayıdaki indikasyonda kullanılır** (bazı granülomatöz hastalık veya vaskülit tipleri, immünolojik böbrek hastalıkları ve diğer ilaçlara refrakter romatoid artrit vb. gibi). Bazen süpresör T lenfositleri baskılamak suretiyle paradoksik olarak immünostimülasyon yapar. B lenfositler üzerinde, T'lerde olduğundan daha etkilidir.

Klorambusil: Alkilleyici tipte bir antineoplastik ilaçtır. Siklofosfamid'e göre toksisitesi daha düşüktür; kemik iliğini daha az baskılar. Ancak yavaş tesir eder ve bu nedenle indüksiyon süresi daha uzundur; klinik etkinliği ancak 2 – 3 haftalık bir uygulamadan sonra belirmeye başlar. Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve Wegener granulomatozunda yararlı bulunmuştur. Ağızdan günde 0.05–0.1 mg/kg dozunda verilir. Kümülatif doz 400 mg'ın üstüne çıktığında erkeklerde azoospermi yapma olasılığı artar.

Leflunomid: Ön-ilaçtır. Vücutta etkin metabolitine dönüşerek onun aracılığı ile dihidrooratat dehidrojenaz enzimini inhibe etmek suretiyle *de novo* (en baştan) pirimidin bazları sentezini inhibe eder. Aktive edilmiş T lenfositler üzerinde görece özgül inhibitör etki yapar.

Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edildiğinden ağız yoluyla verilir. **Aktif romatoid artrit** tedavisinde kullanılır; bu bağlamda **hastalık modifiye edici ilaç** sınıfına girer. Bu hastalıkta semptom ve bulguları azaltır, eklemlerdeki yıkımı yavaşlatır ve fiziksel işlevleri düzeltir. Aktif metabolitinin eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (15 gün dolayında); önemli ölçekte enterohepatik dolanıma girer. Kümülatif toksisite oluşturma eğilimi vardır. Başlangıçta 3 gün günde bir kez 100 mg verilir; sonra günlük doz 20 mg'a, daha sonra 10 mg'a düşürülebilir. En sık görülen yan etkileri diyare, diğer gastrointestinal yan tesirler ve hipertansiyondur. İnfeksiyon ve uzun süreli tedavide **kanser gelişmesi riskini** artırır. Serumda karaciğer enzimi düzeylerini yükseltir. Anemi, iştahsızlık ve kilo kaybı yapabilir.

4. SİTOKİN MODÜLATÖRLERİ

Bu grupta bulunan ilaçlar, yapı ve kaynakları bakımından *monoklonal antikor (mab)* olarak hazırlanmışlardır. T hücrelerin (T lenfositlerin) sitoplazma membranında yerleşmiş olan *sitokin reseptörleri* üzerinde bu hücrelerin çalışmasını kontrol eden sitokinlerin yaptığı uyarıların hücre içine transdüklenmesini bozarlar ve böylece bu uyarıları bloke ederler. Bu ilaçlar immün inflamasyonda, (otoimmün hastalıkların altında yatan inflamasyon) baş rolü oynayan T hücreleri ve diğer iltihap hücreleri ile ilişkili kritik önem arzeden fonksiyonel molekülleri (sitokinler, ve sitokin reseptörleri gibi) bloke etmek üzere hedeflenmiş ve genellikle bu hedefi vurmak üzere **önceden tasarımlanmış ilaçlardır.** İmmünosüpresif ilaçlar bağlamında immün *inflamatuvar reaksiyonda rol alan hücrelerin moleküler temelini* ve antineo*plastik ilaçlar bağlamında kanser hücrelerinin biyolojisinin moleküler temelini* aydınlatmaya yönelik yoğun araştırmalar yapılmıştır. Onların ortaya çıkardığı bilgilerin artması, yukarıda kısaca açıklanan

hedeflenmiş tedavilerin ("targeted therapy") klinik uygulamaya rutin olarak girmesine olanak vermiştir.

Bu bölümdeki monoklonal antikorlar, sitokin reseptörlerine ve diğer işlevsel protein moleküllerine veya doğrudan sitokin moleküllerine bağlanarak onları çalışamaz duruma getirirler. DNA rekombinasyonu teknolojisi ile üretilmeleri nedeniyle *biyoteknoloji ürünleri veya biyofarmasötikler* adı verilen ilaç grubuna giren ilaçlardır. Pahalı ilaçlar oldukları için diğer ilaçlara yeterli yanıt vermeyen veya onları tolere edemeyen ya da onların kontrindike oldukları hastalarda uzman gözetimi altında kullanılırlar. Sitokinlere veya T lenfositlerin yüzeyindeki işlevsel proteinlere *antijen-antikor etkileşmesi* esasına göre bağlanarak bu hücreleri inaktive ettikleri için farmakoloji bakımından **immünolojik antagonist** sayılırlar. İndikasyonlarına giren hastalıkları kapsayan uzmanlık alanında çalışan ve bu ilaçlarla ilgili deneyime sahip hekimler tarafından reçetelenmeleri ve onların gözetimi altında kullanılmaları tavsiye edilir.

Bu gruptaki ilaçlardan beşi (adalimumab, sertolizumab pegol, etanersept, golimumab ve infliksimab) immünolojik iltihap gelişmesinde mediyatör (aracı) rolü oynayan **tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α)** adlı sitokinin etkinliğini inhibe ederek terapötik etkilerini oluştururlar. Bunlara **anti-TNF-α ilaçlar** denilir.

Sitokin modülatörü monoklonal antikorlar ve benzerlerinin indikasyonları büyük ölçüde ortaktır ve başta romatoid artrit olmak üzere otoimmün nitelikteki artritlerin (spondilit ve psoriatik artrit dahil) tedavisinde ve daha düşük maliyetli ve genellikle daha az toksik olan **"hastalık modifiye edici ilaçlara"** (metotreksat dahil) yeterli yanıt vermeyen veya onları tolere edemeyen ya da onların kontrindike olduğu **orta şiddetteki veya ağır aktif olgularda kullanılırlar.** Hafif olgularda veya aktif dönem dışında kullanılmazlar.

Görece toksik ilaçlardır. İnfeksiyona yatkınlık yaratırlar. Vücut içinde latent kalmış infeksiyonları (tüberküloz ve viral hepatit gibi) alevlendirebilirler. Ağır aşırı duyarlık reaksiyonu, anafilaksi dahil, yapabilirler.

Adalimumab: Vücut sıvılarında çözünmüş (serbest) veya hücrelere yapışmış TNF-α ile bağlanarak onun etkinliğini antagonize eder. Ağır seyreden *aktif romatoid artrit te* ve *poliartiküler jüvenil idiyopatik artritte,* tek başına verilen metotreksat dahil diğer "hastalık modifiye edici ilaçlara" yetersiz yanıt veren hastalarda metotreksatla kombine edilerek kullanılır.

Bu iki hastalıkta metotreksat verilmesi uygun değilse, adalimumab tek başına da kullanılır. Ayrıca, kortikosteroidlere ve diğer immünomodülatör ilaçlara (infliksimab dahil) yeterli yanıt vermeyen ya da onları tolere edemeyen, ağır seyreden *aktif Crohn hastalığı*nda da kortikosteroidlerle kombine edilerek veya kortikosteroidler uygun değilse tek başına kullanılır. *Plaklı psoriyazis*'te ve diğer "hastalık modifiye edici" antiromatizmal ilaçlara yeterli yanıt vermeyen *aktif ve ilerleyici (progresif) psoriyatik artritte* ve ağır seyreden, *aktif ankilozan spondilit*te de indikedir.

Sertolizumab pegol: TNF-α'ya karşı geliştirilen monoklonal antikorun Fab segmentidir. Bu faktöre bağlanarak onun etkinliğini yok eder. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara metotreksat dahil, yeterli yanıt vermeyen, orta şiddette veya ağır seyreden *aktif romatoid artrit*te, metotreksatla kombine edilerek ve o uygun değilse tek başına kullanılır.

Etanersept: Yapıca insan TNF-α reseptörü molekülünün ligand bağlayan bölgesi ile immünoglobülin G_1 molekülünün Fc kısmının birleştirilmesi ile oluşan bir **rekombinant füzyon proteini**dir. Vücut sıvılarında çözünmüş (serbest) veya hücre membranlarına bağlı TNF-α moleküllerine bağlanarak TNF-α antagonisti etkinlik gösterir. Daha önce metotreksatla tedavi edilmemiş ve diğer hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara yeterli yanıt vermeyen, ağır seyreden *aktif romatoid artrit* olgularında tek başına veya metotreksatla kombine kullanılır. Çocuklardaki, metotreksata yeterli yanıt vermeyen ya da onun uygun olmadığı *aktif poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit*te ve hastalık modifiye edici ilaçlara veya standart tedaviye yanıt vermeyen, sırasıyla ilerleyici aktif psoriyatik artrit ve ağır seyreden ankilozan spondilit olgularında da yararlıdır. Ayrıca standart sistemik tedaviye ve fotokemoterapiye yanıt vermeyen ya da standart tedavinin uygun olmadığı *plaklı psoriyazis* olgularında da indikedir.

Golimumab: Adalimumab gibi TNF-α molekülüne bağlanarak onun etkinliğini antagonize eder. Diğer hastalık modifiye edici ilaçlara (metotreksat dahil) ya da standart tedaviye yeterli yanıt vermeyen orta şiddetteki veya ağır *aktif romatoit artrit* ve daha önce metotreksatla tedavi edilmemiş, ağır seyreden *aktif ve ilerleyici romatoid artrit* olgularında metotreksatla kombine kullanılır. Ayrıca diğer hastalık modifiye edici ilaçlara yeterli yanıt vermeyen aktif ve *ilerleyici psoriyatik artrit*te tek başına veya metotreksatla kombine uygulanır. Standart tedaviye yeterli yanıt vermeyen, *aktif ağır ankilozan spondilit*te de indikedir.

İnfliksimab: TNF-α reseptörünün TNF-α'yı bağlayan bölgesi ile immünglobülin G'nin uygun bir bölgesini birleştirmek suretiyle elde edilen **rekombinant bir füzyon proteini**dir. TNF-α moleküllerine bağlanarak onları antagonize eder. Bu gruptaki diğer ilaçlara benzer şekilde, diğer hastalık modifiye edici ilaçlara (metotreksat dahil) yeterli yanıt vermeyen *aktif romatoid artrit*in tedavisinde ya da daha önce tedavi görmemiş *ağır seyreden, aktif ve ilerleyici romatoid artrit*te metotreksatla kombine edilerek kullanılır. Ayrıca standart tedaviye yeterli yanıt vermeyen ve ağır aksiyel semptomlar gösteren *ankilozan spondilit*te ve benzer nitelikteki *psoriyatik artrit*te de indikedir.

Rituksimab: B lenfosit taşıyan tümörlerde bu hücrelerin membranı üzerinde *eksprese edilen* CD20 kodlu B hücre antijenine bağlanarak bu hücreleri yok eden kimerik bir monoklonal antikordur. Diğer ilaçların çoğu gibi, hastalık modifiye eden ilaçlara yeterli yanıt vermeyen *ağır, aktif romatoid artrit*in tedavisinde metotreksatla kombine edilerek kullanılır. Malign hastalık tedavisindeki kullanılışına 38. Konuda değinilmiştir.

Abatasept: İmmün reaksiyonda temel rol oynayan, antijen sunan hücreler üzerindeki B7 proteinine bağlanarak T hücrenin eş-uyarılmasım (ko-stimülasyonunu) inhibe eden bir monoklonal antikordur (ko-stimülasyon olayı için bkz. bu Konunun başlangıç kısmı). Bu hücrelerin tam olarak aktive edilmesini önler. Yukarıda değinilen TNF-α inhibitörü ilaçlara ve metotreksat dahil hastalık modifiye edici ilaçlara yeterli yanıt vermeyen *orta şiddetteki veya*

ağır aktif romatoid artrit ve *ağır aktif poliartiküler juvenil idiyopatik artrit* olgularının tedavisinde metotreksatla kombine edilerek kullanılır.

Anakinra: İL-1'in T lenfositleri uyarmasını engelleyerek antiinflamatuvar etkinlik gösterir. Romatoid artritin rutin tedavisinde tavsiye edilmez. *Tek başına metotreksata yanıt vermeyen olguların tedavisi*nde onunla kombine edilerek kullanılır.

Tosilizumab: İnterlökin-6 antagonistidir. En az bir hastalık modifiye edici ilaca veya TNF-α inhibitörüne ya da rituksimaba yeterli yanıt vermeyen ya da onların uygun olmadığı *orta şiddette veya ağır romatoid artrit* tedavisinde metotreksatla kombine edilerek veya onun uygun olmadığı (metotreksatı tolere edemeyen ya da onun kontrindike olduğu) hastalarda tek başına kullanılır.

Basiliksimab ve daklizumab, yardım edici T lenfositlerin (Th hücrelerin) yüzeyindeki İL-2 reseptörlerinin alfa-zincirlerine bağlanmak suretiyle bu reseptörleri bloke eder; İL-2'nin Th hücreleri aktive etmesini engeller.

Kullanışları: Bu gruptaki ilaçlar genellikle, diğer ilaçlara yeterli yanıt vermeyen şiddetli ve ilerleyici belirli romatizmal hastalıkların (romatoid artrit ve benzerleri gibi) veya otoimmüniteyle ilişkili hastalıkların tedavisinde ya da organ transplantasyonunda akut red reaksiyonunu önlemekte kullanılırlar.

Bazıları genellikle red reaksiyonunun önlenmesi için ve diğer immünosüpresan ilaçlarla (örneğin metotreksat, glukokortikoidler, siklosporin ve benzeri ilaçlarlar gibi) birlikte kullanılır.

Protein yapısında oldukları için ağız yolundan uygulanılamazlar. İntravenöz injeksiyon veya infüzyonla ya da cilt altına injeksiyonla uygulanırlar. Dozları burada belirtilmeyecektir, ilacın müstahzar kutuları içindeki hasta kullanma talimatına bakılabilir.

Sitokinler konağın savunma sistemlerinin düzenlenmesinde ve immünolojik sataşmalara ("challenge") karşı sürekli aktif durumda tutulmasında önemli rol oynadıklarından, sitokin inhibitörü ilaçlar vücut içine yerleşmiş latent bir infeksiyonun (tüberküloz ve viral hepatit gibi) alevlenmesine, oportünistik infeksiyonlara ve uzun süre kullanıldıklarında dokularda habis hücre gelişmesi sonucu iyatrojenik neoplazmaların ortaya çıkmasına neden olabilirler. Kan bozuklukları ve demiyelinizasyona bağlı santral sinir sistemi bozuklukları yapabilirler. Anjiyoödem ve anafilaksi dahil ağır aşırı duyarlık reaksiyonu oluşturabilirler. Bazılarının, resüsitasyon olanakları olan hastanelerde gözetim altında uygulanmaları gerekir. Etanersept ve anakinranın yan tesirleri genellikle azdır. Bu gruptaki ilaçlar uzun süre kullanıldıklarında kendilerine karşı antikor geliştiğinden etkileri azalabilir.

5. DİĞER İMMÜNOSÜPRESİFLER

Sulfasalazin ve diğer salazinler: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı (granulomatöz ileokolit) gibi **idiyopatik inflamatuvar kabn barsak hastalıklarının** ve ağır olmayan **romatoid artritin** tedavisinde kullanılanılırlar. Periferik eklemleri tutan psoriyatik artrite karşı da etkilidir. **Sulfasalazin,** sulfonamid türevi olan sulfapiridin'in antiinflamatuvar etkili bir salisilat türevi olan **5–aminosalisilat** ile kimyasal olarak birleştirilmesi suretiyle sentez edilir. Sulfasalazin ve 5–aminosalisilat (mesalazin) iltihap mediyatörü lökotrienlerin (LTB_4 ve kükürtlü lökotrienler gibi) ve diğer lipoksijenaz ürünlerinin (bkz. 89. Konu) biyosentezini inhibe eder; böylece immünosüpresif ve antiinflamatuvar etki yapar.

Sulfasalazin, günde bölünmüş dozlar halinde 2–4 g ağızdan alınır. İnce barsakta absorbe edilmez; Kalın barsakta, barsak florasını oluşturan bakterilerin salgıladıkları enzimler tarafından sulfapiridin ve 5–aminosalisilat'a ayrılır. Böylece iki madde kalın barsak mukozasına yüksek konsantrasyonda erişmiş olur. İlacın bu yerdeki etkinliği sulfapiridin'in antibakteriyel etkisi ile 5- aminosalisilat'ın antiinflamatuvar etkisine bağlıdır. Sulfapiridin kalın barsaktan az da olsa absorbe edilir. İki aydan daha uzun alan erkeklerde infertilite yapabilir; bu, sulfapiridin komponentine bağlıdır. Alanların yaklaşık %20'sinde bulantı, dispepsi, başağrısı ve ciltte döküntü ve diğer bazı yan tesirler yapar. Özellikle yavaş asetilleyicilerde (bkz. 13. Konu) kemik iliğini deprese edebilir.

Sulfapiridin'in toksik etkilerinden kurtulmak için, aynı indikasyonlarda sulfazalazin yerine kullanılmak üzere **5-aminosalisilatın kendisi** (genel ilaç adı **mesalazin**) veya azo-bağı içeren **türevleri** (**olsalazin** ve **balsalazin** gibi) müstahzar olarak çıkarılmıştır.

Mesalazin tabletleri kalın barsakta veya yakınında (pH>7'de) parçalanan bir madde ile kaplanmıştır ve içlerindeki ilacı yavaş salıverirler. Ağızdan günde 1.5 - 2 g dozunda 3–6 hafta kullanılır. Ayrıca kalın barsağın distal kısmında, sigmoid veya rektumda yerleşmiş ülseratif kolitte rektumdan **enema** şeklinde lokal uygulanabilir. Eneması genellikle 60 ml'de 4 g ilaç içerir ve günde bir kez uygulanır. Mesalazin eneması, kalınbarsak mukozasını temasla lokal etkileyerek antiinfamatuvar etki yapar. Crohn hastalığı distal kolona kadar inmiyorsa rektal mesalazin etkisizdir. Azo bağı içeren, fakat sulfapiridin içermeyen **olsalazin sodyum** (iki mesalazin molekülünün azo bağı ile bağlanmış şekli) ve **balsalazin,** ağızdan kaplamasız tablet şeklinde verilir, tıpkı sulfasalazin gibi kalın barsağa erişince azo bağının enzimatik indirgenmesi ile 5-aminosalisilatı orada salıverir.

Anti–Rh_0 immünoglobülin: Gerçekte **Rh_0 antijenine** özgü immünotolerans sağlayan ve böylece dolaylı olarak bu antijene kısıtlı immünosüpresyon yapan bir ilaçtır.

Rh_0–negatif bir kadının, Rh_0–pozitif bir erkek tarafından döllenmesiyle oluşan fötusun alyuvarları Rh_0–pozitif olursa, doğum esnasında fötustan annenin dolaşımına geçen alyuvarlar onda **anti–Rh_0 (diğer adıyla anti–D) antikorların** oluşumuna neden olur. Fötusun alyuvarları gebelik sırasında anneye geçmez; fakat doğum eyleminde plasentanın ayrılması sırasında az sayıdaki fötus alyuvarları anne dolaşımına geçer. **Gebenin duyarlık kazanması sadece doğumda değil, fakat düşük veya ektopik gebelik sırasında da olabilir.** Böylece duyarlı kılınmış kadının **ikinci ve daha sonraki gebeliğinde,** onun Rh–pozitif alyuvarlara yönelik antikorları, gebeliğin son trimestrinde fötal dolaşıma geçerek fötusta **eritroblastozis fötalis** denilen yenidoğanın hemolitik hastalığını oluşturur. Bebeğin alyuvarları Rh_0–negatif ise bu hastalık oluşmaz. Eğer kadın daha önce düşük, ektopik gebelik ve benzeri durumla-

rı geçirmemişse, **ilk doğumunda** bebekte eritroblastozis fötalis **olmaz.**

Rh_0–negatif anneye ilk doğumdan (veya düşükten ya da ektopik fötusun çıkartılmasından) sonra **72 saat içinde** yani fötal alyuvar antijenleri ile annede henüz izoimmünizasyon oluşmadan önce, **i.m. yoldan 250 μg anti–Rh_0 immünoglobülin injekte edilirse** dışardan verilen bu antikorlar kadında Rh_0 antijenine karşı antikor oluşumunu önlerler. Bu ilacın kullanılması ile ilgili diğer açıklamalar Kitabın 7. baskı 1. Cildinde bulunabilir (bkz. s. 1091).

İnsan normal immün globülini: İntravenöz yoldan verilen İgG preparatı (İVİG), patojenik otoantikorlar veya immün kompleksler aracılığı ile oluşan otoimmün hastalıkların (Guillain–Barré sendromu, kronik inflamatuvar myelinsizleyici polinöropatiler, idiyopatik trombositopenik purpura ve myastenia gravis gibi) tedavisinde **plazmaferezin** etkili bir alternatifidir. Bu kullanılış yerlerindeki terapötik etkisinin mekanizmasına 34. Konuda değinilmiştir.

Lenfosit immün globülini (antitimosit globülin, antilenfositik globülin): Timus ve ductus thoracicus'tan elde edilen insan T lenfositleri ile immünize edilmiş atlardan elde edilen at serum immünoglobülinleri ile hazırlanan bir poliklonal antikor preparatıdır. Graft reddinden kısmen sorumlu olan timusa–bağımlı T hücrelerin kan dolaşımındaki sayısını azaltır; böylece selektif immünosüpresyon yapar. B lenfositleri üzerine etkisi azdır. Organ transplantasyonunda red etme riski yüksek hastalarda (çocuklar dahil) ilk 7–14 gün boyunca kullanılır. Tolere edilebilirliğini artırmak için önceden i.v. kortikosteroid ve antihistaminik verilir. Ateş düşürücü olarak parasetamol da verilebilir.

Antitimosit immunoglobülin (antilenfositik globülin): Timositlerle immünize edilmiş tavşanların serumundan elde edilen bir poliklonal antilenfositik antikor preparatıdır. Böbrek veya kalp allografti transplante edilen, red etme riski yüksek hastalarda akut red reaksiyonunu önlemek için profilaksi amacıyla kullanılır. Ayrıca, böbrek transplantasyonu yapılanlarda gelişen kortikosteroidlere dirençli allograft reddinin tedavisinde kullanılır. Hastanın ilaca dayancını artırmak için önceden i.v. kortikosteroid ve antihistaminik verilmesi tavsiye edilir. Ateşe karşı parasetamol da verilebililir.

Muromonab CD_3 (Orthoclone OKT_3): Olgun T lenfositlerin yüzeyinde bulunan ve antijenlerin tanınmasını sağlayan CD_3 (veya OKT_3) reseptörlerine bağlanıp onları kapatan, bu reseptörlere özgü bir monoklonal antikordur (immünoantagonist).

Alerjik immünoterapi (desensitizasyon): Tip I alerjiye dayanan alerjik hastalıkların tedavisi için hastaya ufak dozda özgül antijen (alerjen) uygulamak suretiyle yapılır. İmmünotolerans oluşturduğu için immün alerjik yanıtı baskılar. Bu tür uygulama alerji bilim dalının alanına girer.

II. İmmünostimülan İlaçlar

İmmün yetmezlik durumlarının tedavisinde kullanılan ilaçlar: (i) immünite ile ilgili hücreleri veya sistemleri stimüle eden levamizol, çeşitli adjuvant'lar, interferonlar, interlökin–2, hematopoietik büyüme faktörleri (diğer adıyla koloni stimüle edici faktörler) ve aşağıda belirtilen diğer maddeler ve (ii) eksik olan hümoral immünite faktörlerini **yerine koyan** (yani pasif immünite sağlayan), insan normal immün globülini (gama–globülin veya diğer adıyla **HNİG, human normal immünoglobülin**) ve **özel hiperimmün globülin preparatları**dır (bkz. 34. Konu).

İmmün yetmezlik hastalıkları: Bunların **doğal birincil şekilleri** lenfoid sistemin veya hematopoietik sistemin myeloid hücreleri üreten bölümünün herediter kaynaklı özgül bir eksikliğine bağlı olan hastalıklardır. Bunlar arasında X–kromozomuna bağlı agamaglobülinemi (B lenfosit yetmezliği), timik hipoplazi (T lenfosit yetmezliği), ağır kombine immün yetmezlik (B ve T lenfositlerin yetmezliği) ve hematopoietik hipoplazi (kemik iliği yetmezliği yani myeloid yetmezlik) bulunur. Sayılan **doğal yetmezliklerin tedavisi** için esas olarak eksik olan hücrelerin veya onun salgıladığı faktörün yerine konulmasına yönelik tedavi yapılır (fötal timus transplantasyonu, timozin tedavisi, immün globülin tedavisi, kemik iliği transplantasyonu ve adenozin deaminaz eksikliğine bağlı kombine yetmezlikte olduğu gibi bu enzimi içeren normal eritrosit transfüzyonu vb. gibi).

İmmün yetmezliğin ikincil şekillerinin bir bölümü, protein kalorisi malnütrisyonu, kronik ağır infeksiyon hastalıkları ve neoplastik hastalıklar gibi **katabolizmayı** (protein veya doku yıkılmasını) **artıran** hastalıklar sırasında gelişebilir. Bu durumlarda özgül tedavi yanında hiperalimantasyon (yoğun besleme) ile protein dengesinin düzeltilmesi lenfoid sistemin etkinliği üzerinde olumlu etki yapar. **İmmün yetmezliğin ikincil şekillerinin diğer bir bölümü,** neoplastik hastalıkları olanlarda radyoterapi ve kemoterapiye bağlı olarak meydana gelebilir, bunlara **iyatrojenik immün yetmezlik veya immünosüpresyon** adı verilir. 1980'lerin başında farkına varılan ve etyolojik etkeni bir retrovirus (HİV, human immunodeficiency virus, insan immün yetmezlik virusu) olan **kazanılmış immün yetmezlik sendromu** (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) immün yetmezliğin dünyada yıldan yıla giderek artan bir sıklıkla görülen ölümcül bir türüdür.

Levamizol: Antihelmintik olarak nematodlara karşı uzun zamandan beri kullanılan fenilimidotiazol türevi sentetik bir ilaçtır. 1972'de immünostimülan etkinliği farkedilmiştir. Lenfositleri, makrofajları ve granülositleri direkt olarak stimüle eder; onların salgılarını, hareketliliğini ve/veya proliferasyonunu artırır. Hücresel immünite üzerinde, hümoral immüniteye göre daha fazla etkilidir (bkz. 12. Baskı, s. 353). İmmünostimülan etkinliğinin belirgin olması için, antijen gibi primer bir stimulus eşliğinde verilmesi gerekir; bu nedenle immünostimülan olmaktan ziyade **immünopotansiyatördür.** Kolon kanserinde tümörüün cerrahi olarak çıkartılmasından sonra fluorourasille birlikte adjuvant tedavisi için indikasyonu vardır. Türkiye'de anthelmintik olaark kullanılır. ABD'de fatal agranülositoz yapabilmesi nedeniyle yasaklanmıştır.

Adjuvantlar'lar*: Kendileri ile birlikte dışardan uygulanan veya vücutta oluşan antijenlerin immünojenisitesini artıran doğal veya sentetik maddelerdir. İlk bulunduklarında difteri ve tetanus toksoid aşılarının antikor oluşturma kapasitesini artırmak için bu aşılara katılarak kullanılmışlardır. Daha sonra tüberkülozlu kobaylarda antijenlerin, normal kobaylarda olduğundan daha fazla antikor oluşturdukları gözlenmiştir; bu gözlem sayesinde tüberküloz etkeni mikobakterilerin adjuvant rolü oynadıkları farkedilmiştir. Yukarıda belirtilen temel etkilerine göre adju-

* Acuvan diye okunur.

vantlar esas olarak **immünopotansiyasyon** ("immunopotentiation") yapan maddelerdir. Bazen, supresör T lenfositlerin etkinliğini diğer alt-tiplere göre daha fazla artırırlar ve immünostimülasyon yerine, paradoksik olarak immünosüpresyon yapabilirler.

Halen kullanılan veya denenen adjuvantların **başlıcaları, BCG (bkz. 28. Konu) ve Corynebacterium parvum (CP) adjuvantları, muramil dipeptid (MDP), loroyl tetrapeptid (LTP), aluminyum tuzları (aluminyum fosfat gibi), sentetik polinukleotidler, bakteri endotoksinleri ve Freund adjuvantları**'dır. BCG ve CP adjuvantları bazı neoplazmalara karşı klinik denemeye alınmışlar, fakat immünostimülan etkilerinin yetersizliği nedeniyle birkaç özel durum dışında klinik kullanıma girememişlerdir.

Adjuvantların **etki mekanizmaları** oldukça karmaşıktır; bu konuda Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde bilgi verilmiştir (bkz. s. 1094–95).

Talidomid: 1950'li yılların sonunda Almanya'da sedatif hipnotik ilaç olarak çıkarılmış bir ilaçtır. Daha sonra güçlü teratojenik etki yaptığı anlaşılınca (bkz. 12. Konu) uzun süre kullanımdan kaldırılmıştır. Antineoplastik ilaç olarak kullanılışına 36. Konuda değinilmiştir.

İmmün sistem üzerindeki etkisi karmaşıktır ve etki mekanizması tam olarak belli değildir. Duruma göre immünostimülan etki veya immünosüpresan etki yapabilir. HİV-seropozitif AIDS hastalarında vücutta tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) türetimini artırır ve immünostimülan etki yapar. Bir lepra türü olan eritema nodosum leprosum hastalarında yükselmiş olan TNF-α düzeyini düşürür ve iltihabi lezyonları düzeltir; bu hastalığın tedavisinde ve antineoplastik etkisi nedeniyle multipl myeloma tedavisinde kullanılması sağlık otoriteleri tarafından onaylanmıştır. Tüberküloz gibi lepra dışındaki mikobakteri infeksiyonlarında, AIDS'li hastalarda meydana gelebilen aşırı zayıflamanın (kaşeksinin) tedavisinde ve HİV ile ilişkili bir klinik durum olan Kaposi sarkomunun tedavisinde immünostimülan etkisi nedeniyle kullanılabilir. Anjiojenezi inhibe edici etkisi de vardır. Ağır romatoid artrit tedavisinde etkili olabilir. Talidomid, gebelerde ve gebe kalması olasılığı bulunan kadınlarda kullanılması kesinlikle yasak olan bir ilaçtır.

BCG Aşısı: Tübeküloz etkeni olabilecek Mycobacterium bovis'in virulansı azaltılmış canlı suşlarından (Bacille Calmette-Guérin) elde edilen bir aşıdır. İmmün sistemi stimüle eder. Bilinmeyen bir mekanizmayla antitümöral etki yapar ve mesane kanserinin tedavisi ve profilaksisi için kullanılabilir (bkz. 36 Konu).

İnsan interferonları (İFN): Rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen ve immünostimülan olarak kullanılan interferonlar **interferon alfa ve interferon beta**'dır. Bunlardan en fazla denenen interferon alfa-2a ve interferon alfa-2b ruhsatlandırılarak pazarlanmıştır. Genel özelliklerine ve antiviral veya antineoplastik ilaç olarak kullanılmalarına 34. ve 36. Konularda değinilmiştir. İnterferonların immünomodülatör etkinliği karmaşıktır ve henüz yeterli derecede incelenmemiştir. Lenfositlerin proliferasyonunu ve antikor sentezini, gecikmiş tipteki hipersensitiviteyi ve **graft-versus-host hastalığını** inhibe ederler; öte yandan, sitolitik T lenfositleri ile doğal öldürücü (NK) hücrelerin etkinliğini, lenfositlerdeki ve kanser hücrelerindeki HLA antijenlerinin (bkz. 12. Konu, III. kısım) ekspresyonunu ve makrofajların tümörisidal ve fagositik etkinliğini artırırlar. **İnterferon beta-1a** ve **1b** görece sık nüks gösteren multipl skleroz olgularının tedavisinde kullanılır. **İnterferon gama-1b** kronik granülomatöz hastalıkta infeksiyona karşı immünostimülan olarak kullanılır.

Hematopoetik büyüme faktörleri: Kemik iliğindeki **kök** (projenitor) hücrelerin proliferasyonunu ve onlardan oluşan tamamiyle farklılaşmış kan hücrelerinin fonksiyonlarını stimüle eden doğal glikoproteinlerdir. Bunlar granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), granülosit-monosit (veya makrofaj) koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), eritropoietin ve interlökin-1, -3 ve -6'dır. Bunlardan G-CSF kemik iliğinde nötrofillerin üretimini ve onların vücuttaki fonksiyonlarını stimüle eder; GM-CSF ise bütün granülositlerin ve monositlerin üretimini stimüle eder ve diğerinden daha toksiktir. Bu iki faktör immünostimülan faktör sayılırlar. Eritropoietin kemik iliğinde eritroid serinin üretimini stimüle eder ve antianemik ilaç olarak kullanılır (bkz. 92. Konu).

rhG-CSF* (glikozillenmemiş şekline **filgrastim** ve glikozillenmiş şekline **lenograstim** adı verilir; etkinlikleri aynıdır) ve **rhGM-CSF (molgramostim)**'in önemli bir kullanılış yeri myelotoksik kanser ve lösemi (kronik myeloid lösemi ve myelodisplastik sendromlar hariç) ilaçlarının uygulanması sırasında gelişen ve gram-negatif sepsisi gibi öldürücü komplikasyonlara neden olabilen **nötropeninin hafifletilmesi**dir. Bu iki faktör sayesinde hem komplikasyonlar önlenir ve hem de kanser ilacının daha yüksek dozda ve daha kısa aralıklarla verilmesi yani **"doz şiddetlendirilmesi" ("dose intensification chemotherapy")** (**bkz.** 36. Konu) mümkün olur. Kullanılış yerlerinin ve etkinliklerinin benzerliği nedeniyle, daha az güvenli olan molgramostim kullanımdan kaldırılmıştır. Filgrastimin pegillenmiş şekli olan daha uzun etkili **pegfilgrastim** kullanıma girmiştir; vücutta yavaş olarak filgrastime dönüşmek suretiyle etki gösterir. Filgrastim ve pegfilgrastim sayesinde, antineoplastik ilaçlarla **yoğun kemoterapi** yapılarak ilacın terapötik etkinliği artılır ve rezistan tümörlerin rezistansı kırılabilir. Bu iki ilaç kemoterapi rejimi tamamlandıktan sonraki 1. günden 14. güne kadar günde bir kez uygulanır. Nötropeninin hem şiddetini ve hem de devam süresini azaltırlar. Trombositopeniyi de düzeltirler. Filgrastim **kemik iliği transplantasyonunda da yardımcı ilaç** olarak kullanılır; bu indikasyonda transplantasyondan hemen önce yapılan **myeloablatif tedaviden** (sitotoksik ilaçlarla alıcının kemik iliğinin yok edilmesinden) sonra uygulanır, ayrıca vericide kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana mobilizasyonu için filgrastim kullanılır.

Filgrastim'in mutad dozu günde bir kez s.k. 1 milyon ünite/kg'dır; pegfilgrastim, kemoterapiden 24 saat sonra başlanarak her bir kemoterapi siklusunda s.k. injeksiyonla 6 mg verilir. **Filgrastim'in en sık görülen yan tesiri** (% 20), içinde kemik iliği bulunan kemiklerde olan **kemik ağrısıdır.** Ateş, döküntü, başağrısı ve artralji, alopesi ve akciğer infiltrasyonu yapabilir. Sıvı retansiyonu, endotelin bozulmasına bağlı **kapiller sızma** (capillary leak) **sendromu** ve yüksek dozda, aktive ettiği nötrofillerin agregasyonuna bağlı **tromboz** yapabilir. Sayılan yan tesirlerden bazıları bu faktörün İL-2 ve TNF-alfa salıverilmesini artırmasına bağlıdır.

* rekombinant insan tipi (recombinant human) G-CSF.

Aldeslökin (İL–2): Aktive edilmiş indükleyici/yardım edici (CD4+) lenfositlerin ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin salgıladığı bir lenfokin olan interlökin-2 (İL-2)'nin ilaç olarak hazırlanmış şeklinin adı aldeslökin'dir. İL-2 reseptörü taşıyan T lenfositlerine bağlanarak onların proliferasyonunu ve sitotoksik hücrelere farklılaşmasını indükler; NK ve LAK hücrelerini stimüle eder ve interferon–gama yapımını artırır. İL–2'ye **T hücresinin büyüme hormonu** adı da verilir. Kanser tedavisinde adoptif immünoterapi şeklinde kullanılmasına 36. Konuda değinilmiştir. Üremiye bağlı immün yetmezliği düzelttiği ve hepatit B aşısına yanıt vermeyen hastalarda 250.000 ünite doğal insan İL–2'sinin aşıya eklenmesinin HBsAg'ye (hepatit B virusu yüzey antijeni) karşı sistemik immün yanıtın gelişmesini sağladığı görülmüştür. Yan tesirlerine 36. Konuda değinilmiştir.

Timosin (timus hormonları karışımı): Timosin, timus epitel hücreleri tarafından salgılanan ve T lenfositlerinin proliferasyonunda, farklılaşmasında ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynayan hormon–benzeri ufak moleküllü peptidlerden oluşan bir ekstredir. Farmakolojik özelliklerine Kitabm 5. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1051).

Diyalizabl transfer faktörü (TFd): İnsan lökositlerinin peşpeşe ile dondurulup çözülmesi ve bu suretle meydana gelen süspansiyonun diyalizi ile elde edilen bir ekstredir. Hücre–aracılı immüniteyi bir kişiden diğerine iletebilen ufak molekül ağırlıklı **poliribonukleotid–peptid kompleksidir.** Halen klinikte bazı mantar infeksiyonlarında, hastanm mantara karşı hücresel immünitesinin pekiştirilmesi için kullanılır; ancak terapötik değeri tam olarak değerlendirilmemiştir.

Hiperimmün (yüksek titreli) globülinler ve aşılar: İnsan plazmasından elde edilen, **antikorlardan zengin normal insan immün globülini (gama–globülin)** fraksiyonu preparatları ve belirli bir antikordan zengin **özgül hiperimmün globülinler** bakteriyel ve viral hastalıkların tedavisinde hümoral immüniteyi güçlendirmek için kullanılırlar. Bu bir **yerine koyma (replasman)** yaklaşımıdır. Bunlara 34. Konuda değinilmiştir. Belirli bakteriyel veya viral etkenlerin yaptığı hastalıklara karşı koruma amacıyla rutin olarak kullanılan **bakteriyel veya viral aşılar** konumuzun dışında tutulmuşlardır. Aslında bunlar da özel immünostimülanlar sayılır.

Glatiramer asetat: Alanin, lizin, glutamat ve tirozinden oluşan 40-100 aminoasidden ibaret sentetik bir polipeptid veya polimerdir. Th2 lenfositleri stimüle eder. Görece sık nüks gösteren multipl skleroz tedavisinde kullanılır.

Ubenimeks (bestatin): Bir mikroorganizma türünden elde edilen bir dipeptiddir. Farmakolojik özelliklerine Kitabm 5. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1052).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

İMMÜNOSÜPRESİF İLAÇLAR

İMMÜNOSÜPRESİF İLAÇLAR

1. **GLUKOKORTİKOİD MÜSTAHZARLARI:**
   - Bak.: 78. Konu.
2. **SİTOTOKSİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI:**

a) **Azatioprin müstahzarları:**
   - Azathioprine Tablet (Atafarm): 50 mg azatioprin,100 tablet/kutu.
   - Azathioprine-PCH Tablet (Med-İlaç): 50 mg azatioprin,100 tablet/kutu.
   - İmuran Tablet (VLD): 25 mg azatioprin,100 tablet/kutu; 50 mg azatioprin,100 tablet/kutu.
   - İmuran Flakon I.V. (VLD): 50 mg azatioprin, 1 flakon/kutu.

b) **Metotreksat müstahzarları:**
   - Bak.: 36. Konunun sonu.

c) **Siklofosfamid müstahzarları:**
   - Bak.: 36. Konunun sonu.

d) **Klorambusil müstahzarları:**
   - Bak. 36. Konunun sonu.

e) **Mikofenolat mofetil müstahzarları:**
   - CellCept Kapsül (Roche): 250 mg mikofenolat mofetil, 100 kapsül/kutu.
   - CellCept Tablet (Roche): 500 mg mikofenolat mofetil, 50 tablet/kutu.
   - Mofecept Tablet (Koçak): 250 mg mikofenolat mofetil, 100 ve 300 tablet/kutu; 500 mg mikofenolat mofetil, 50 ve 150 tablet/kutu.

f) **Takrolimus müstahzarları:**
   - Prograf Kapsül (Astellas Pharma): 0,5 mg, 1 mg ve 5 mg takrolimus, 50 kapsül/kutu.
   - Prograf Ampul İ.V. (Astellas Pharma): 5 mg takrolimus/ ml, 1 ml x 10 ampul/kutu.
   - Protopic Pomad (Astellas Pharma): % 0,1 ve % 0,03 takrolimus hidrat, 30 g tüp/kutu.

g) **Pimekrolimus müstahzarları:**
   - Elidel Krem (Meda Pharma): %1 pimekrolimus, 30 g tüp/kutu.

3. **KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRÜ MÜSTAHZARLARI:**

a) **Siklosporin müstahzarları:**
   - Sandimmun Neoral Oral Solüsyon (Novartis): 100 mg siklosporin/ ml, 50 ml şişe/kutu.
   - Sandimmun Neoral Yumuşak Jelatin Kapsül (Novartis): 25 mg siklosporin, 50 kapsül/kutu; 25 mg siklosporin, 50 kapsül/kutu.
   - Sandimmun Ampul I.V. (Novartis): 50 mg siklosporin/ ml, 1 ml x10 ampul/kutu.

b) **Takrolimus müstahzarları:**
   - Prograf Kapsül (Astellas Pharma): 0,5 mg, 1 mg ve 5 mg takrolimus, 50 kapsül/kutu.
   - Prograf Ampul İ.V. (Astellas Pharma): 5 mg takrolimus/ ml, 1 ml x 10 ampul/kutu.

4. **SİROLİMUS MÜSTAHZARLARI:**
   - Rapamune Tablet (Pfizer): 1 mg sirolimus,100 tablet/kutu.
   - Rapamune Oral Solüsyon (Pfizer): 1 mg sirolimus/ ml, 60 ml şişe/kutu.
5. **BASİLİKSİMAB ve DAKLİZUMAB MÜSTAHZARLARI:**
   - Simulect Flakon I.M. (Novartis): 20 mg basiliksimab, 1 flakon/kutu.
   - Türkiye'de şu anda daklizumab müstahzarı bulunmamaktadır.
6. **ANTİ-D İMMÜNOGLOBÜLİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Anti-D İmmünglobulin Grifols Hazır Enjektör I.M. (DEM): 1500 I.U. insan anti-D (Rh) immunglobulin, 1 enjektör/kutu.
   - Rhogam Ultra-Filtered Hazır Enjektör I.M. (Hemat): 1500 I.U. Rho(D) immunglobulin, 1 enjektör/kutu.
7. **ANTİLENFOSİTİK SERUM ve GLOBÜLİN MÜSTAHZARLARI:**

a) **Anti Human T Lenfosit Globülini müstahzarları (tavşan immunoglobulini):**
   - ATG-Fresenius S Flakon I.V. (Fresenius Medikal): 100mg tavşan immünoglobulini/5 ml, 5 ml x 1 flakon/kutu.
   - Türkiye'de şu anda at immünoglobulin müstahzarı bulunmamaktadır.

İMMÜNOSTİMÜLAN İLAÇLAR

1. **LEVAMİZOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Bak.: 32. Konunun sonu.
2. **KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖRLER**

a) **Filgrastim (glikozillenmemiş granülosit-koloni stimüle edici faktör) müstahzarları:**
   - Leucostim Flakon S.C./İ.V. (DEM): 15 MİÜ filgrastim, 1 ve 5 flakon flakon/kutu; 30MİÜ filgrastim, 1 ve 5 flakon flakon/kutu.
   - Neupogen Enjeksiyona Hazır Şırınga S.C./İ.V. (Roche): 30 MİÜ filgrastim, 1 ve 5 flakon flakon/kutu; 48MİÜ filgrastim, 1 ve 5 flakon flakon/kutu.

III. BÖLÜM

KALP - DAMAR SİSTEMİ İLAÇLARI

38. KONU ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR, 379
I. DİÜRETİKLER, 380
II. ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ (ADEİ'ler), ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, (ARB'ler) ve RENİN İNHİBİTÖRLERİ 383
III. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ, 390
IV. ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, 394
V. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ, 398
VI. SANTRAL ETKİLİ SEMPATOLİTİK İLAÇLAR VE DİĞER SEMPATOLİTİKLER, 399
VII. DİREKT ETKİLİ VAZODİLATÖRLER VE POTASYUM KANALI AÇICI İLAÇLAR, 400
VIII. SADECE HİPERTANSİF KRİZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR, 402
39. KONU PERİFERİK VAZODİLATÖRLER, 411
40. KONU ANTİANGİNAL İLAÇLAR, 418
41. KONU ANTİARİTMİK İLAÇLAR, 438
42. KONU KALP YETMEZLİĞİNE KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR, 459
I. ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ VE ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, 464
II. DİÜRETİKLER, 466
III. KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNİN VAZODİLATÖRLERLE TEDAVİSİ, 467
IV. KALP GLİKOZİDLERİ (DİJİTALLER), 469
V. DİJİTAL-DIŞI İNOTROPİK İLAÇLAR, 474
VI. BETA-RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, 475
43. KONU BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, 477
44. KONU HİPOLİPİDEMİK İLAÇLAR, 490
45. KONU ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR, 509
I. ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR, 512
II. ANTİTROMBOSİTİK İLAÇLAR, 523
III. TROMBOLİTİK (FİBRİNOLİTİK) İLAÇLAR, 531
46. KONU HEMOSTATİK İLAÇLAR VE REPLASMAN İÇİN KULLANILAN HEMOSTATİK KAN ÜRÜNLERİ, 537
47. KONU PLAZMA HACMİNİ GENİŞLETEN SOLÜSYONLAR, KAN VE PLAZMA ÜRÜNLERİ, 549

38. Konu
ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

Giriş • Hipertansiyon Hakkında Genel Bilgiler • Antihipertansif İlaçların Sınıflandırılması • I. Diüretikler • II. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri • III. Kalsiyum kanal blokörleri • A. Dihidropiridin (DHP) Türevi Vazoselektif İlaçlar • Diğer Kalsiyum Kanal Blokörleri • IV. Adrenerjik Reseptör Blokörleri • A. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokörleri • B. Alfa- Adrenerjik Reseptör Blokörleri • V. Adrenerjik nöron blokörleri • VI. Santral etkili sempatolitik ilaçlar ve diğer sempatolitikler • Diğer Sempatolitik İlaçlar • VII. Direkt etkili vazodilatörler ve potasyum kanalı açıcı ilaçlar • VIII. Sadece Hipertansif Kriz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar • Pülmoner arteriyel hipertansiyonda kullanılan ilaçlar • Antihipertansilf İlaçların Klinik Farmakolojisi • Hipertansiyon ile İlgili Sınırlar ve Sınıflandırmalar • Antihipertansif Tedavinin Etkinliğini Değerlendiren Epidemiyolojik İncelemeler • Esansiyel Hipertansiyonda İlaçla Tedavinin Niteliği ve Amacı, • Müstahzar Örnekleri •

Hipertansiyon, sistemik arteriyel kan basıncının devamlı yükselmesi ile kendini gösteren bir kalp–damar hastalığıdır. Hipertansiyon, zamanla kalpte ve arterlerde geridönüşsüz (irreversibl) değişiklikler yaparak ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açması (akut myokard infarktusu, diğer koroner hastalıkları, sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği, inme, progresif böbrek yetmezliği, retinopati, disekan aort anevrizması vb. gibi) ve görece sık görülmesi nedeniyle önemli bir klinik sorun ve sağlığı bozucu önemli bir etken sayılır. Kardiyovasküler riske sistolik ve diyastolik basınçtaki yükselmenin katkısı, yaşa göre, bir dereceye kadar fark gösterir. Şöyle ki yaşlı hipertansiyonlularda kardiyovasküler morbidite ve mortalite diyastolik basınçtaki yükselmeden ziyade sistolik basınçtaki yükselme ile daha yakından ilişkilidir. Yaşlı–olmayan olgularda ise bunun tersi geçerlidir.

Hipertansiyon **esansiyel** (veya primer) ve **sekonder** olarak ikiye ayrılır. Temel nedeni belli olmayan esansiyel hipertansiyon, olguların yaklaşık % 95'ini oluşturur. Olguların geri kalan % 5'inde, hipertansiyon; başta bazı böbrek hastalıkları, renovasküler hastalıklar ve bazı endokrin hastalıklar (bazı tiroid, adrenal, paratiroid ve ön hipofiz hastalıkları gibi) olmak üzere arteriyel kan basıncını yükselttiği bilinen primer patolojik bozukluklara bağlıdır. Kombinasyon tipi oral kontraseptif haplar, kortikosteroidler, siklosporin, MAO inhibitörleri, eritropoietin ve sempatomimetik ilaçlara veya efervesan haplar içinde aşırı sodyum alınmasına bağlı olarak ilaca–bağımlı geçici sekonder hipertansiyon da gelişebilir.

Esansiyel hipertansiyonda kan basıncı yükselmesi **total periferik damar rezistansının yükselmesi**ne bağlıdır; ancak az sayıdaki bazı olgularda kalp debisi veya dolaşan kan hacmi de yükselmiş olabilir. Esansiyel hipertansiyonun patojenezinde, **heredite;** olguların yarıya yakın bir bölümünde rol oynar.

Esansiyel hipertansiyon **uzun yıllar semptomsuz veya komplikasyonsuz** olarak seyreder ve hasta tarafından fark edilmez. Bu sırada hastalığın tek göstergesi diyastolik ve/veya sistolik kan basıncının yükselmiş olmasıdır. Daha sonra, uzun süren kan basıncı yüksekliğinin **uç–organların** (kalp, böbrek ve beyin gibi) arterleri, diğer yapılar ve myokard üzerindeki zararlı etkisine bağlı olarak yukarıda sayılan ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmaya başlar. Hipertansiyonun gelişme hızı bireyler arasında büyük değişkenlik gösterir. Semptomsuz dönemde hastaya tedaviyi benimsetmek güç olur; bu nedenle hipertansiyon tedavisinde **uyunç sorunu** önem kazanır.

HİPERTANSİYON HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Çeşitli ülkelerde arteriyel hipertansiyonun erişkinlerde nüfus içinde görülme sıklığı (prevalansı) % 15–30 kadardır. 40 yaşın altında seyrek görülür; 40 yaşın üstünde prevalans yaş ile orantılı bir şekilde artar ve 65 yaşın üstünde %50'yi geçer. Bazı ırklarda (amerikan siyahları gibi) 65 yaşından sonra insidens % 70'i geçer. Yaklaşık 50 yaşa kadar prevalans erkeklerde kadınlardan yüksektir; daha sonra kadınlarda daha yüksek olur. 1993 yılında Türkiye çapında Hipertansiyon ve Ateroskleroz Derneği ve Pfizer İlaçları A.Ş. tarafından 25–65 yaş grubunda 4.034 kişide yaptırılan bir taramada 46 yaşın üstündekilerde diyastolik basınç yükselmesi (91 mm Hg veya daha fazla) % 22 oranında ve sistolik kan basıncı yükselmesi (145 mm Hg veya daha fazla) 45–56 yaşlar arasında % 30 ve ve 56 yaşın üstünde % 55 oranında bulunmuştur (Erdine, 1993). Bu veriler iyi bir kestirime olanak vermemekle beraber ülke genelinde hipertansiyonlu olgu sayısının 10.000.000'un üstünde olduğu kestirilebilir. 2000'li yılların başındaki verilere göre A.B.D.'de nüfusun yaklaşık % 20'sini teşkil eden 50 milyona yakın (bazı kestirimlere göre 50-60 milyon) kişinin arteriyel kan basıncının, 140/90 mm Hg düzeyinin üstünde olduğu ve bunların ancak yaklaşık 2/3'ünün hipertansiyonlu olduklarını bildikleri ve kan basıncının, hipertansiyonluların ancak yarıdan daha azında yeterli derecede kontrol altına alınmış olduğu kestirilmiştir. Bu ülkede hipertansiyon prevalansı erişkin beyazlarda %10–15 olduğu halde siyahlarda %20–30 olduğu saptanmıştır; bu ırksal farklılığın nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Adıgeçen ülkede kullanılan antihipertansif ilaç maliyeti yılda 15.5 milyar dolar olarak kestirilmiştir.

Hipertansiyonun en yaygın görülen klinik durumlardan biri olması ve medikososyal ve klinik önemi nedeniyle bu kitapta antihipertansif ilaçların çeşitli yönleri üzerinde fazla durulmuştur ve ilaçların sunulmasından sonra **hipertansiyonun klinik farmakolojisi**ne değinilmiştir.

Esansiyel hipertansiyonun patojenezi çok faktörlü ve karmaşıktır. Genetik faktörler, dolayısıyla kalıtımın önemi vardır. Patojenezde rol oynayan diğer faktörler kısaca şunlardır: (i) Renin-anjiotensin sisteminin aşırı etkinliği (ancak düşük etkinlik durumu yani hiporeninemi halinde de hipertansiyon gelişebilir), (ii) Sempatoadrenal sistemin aşırı etkinliği (çok özel durumlarda rol oynayabilir), (iii) Sodyum atılımının (natriürezis'in) bozulması (arteriyel kan basıncının yükselmesi ve vücutta sodyumun ve sıvı

hacminin artması normalde böbrekten sodyum atılımını artırarak kan basıncını normal düzeyde tuttuğu halde bazı hipertansiyonlularda bu durumda natriurezis yeterince artmaz), (iv) Baroreseptörlerin basınca duyarlığının azalması sonucu "barostat"in (termostata benzetilerek konulmuş bir addır) yüksek basınç düzeyine ayarlanmış olması (bu durumda kan basıncı fazla yüksek olmayan bir düzeye çıktığında baroreseptör refleks mekanizmayla kontrol altına alınması mümkün olmaz). (v) Damar düz kas hücrelerinde intraselüler Na^+ ve Ca^{2+} düzeyinin artması: bu hücrelerde Na^+–Ca^{2+} değiştokusunun ve ayrıca Na^+–K^+ değiştokuşunun bozulması hücre içinde Na^+ ve Ca^{2+} düzeyini artırarak arteriyolleri sürekli büzülme durumuna sokabilir. (v) Obezite, insüline rezistans ve hiperinsülinemi, metabolik sendrom (sendrom X), potasyum alımının azalması, diyette sodyum alımının artması (bazı hastalarda) kan basıncı yükselmesine yatkınlık yaratabilir. Esansiyel hipertansiyonun patojenezine, kan basıncını etkileyen faktörlere ve düzenlenmesi ile ilgili mekanizmalara da ayrıntılı olarak Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir.

ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Antihipertansif ilaçlar, vazodilatör etkilerini oluşturma mekanizmalarını ve primer etki yerlerini dikkate alarak aşağıda belirtilen **8 gruba ayrılırlar:** 1.Diüretikler, 2. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri, 3. Kalsiyum kanal blokörleri, 4. Adrenerjik reseptör blokörleri, 5. Adrenerjik nöron blokörleri, 6. Santral etkili sempatolitik ilaçlar ve diğer sempatolitikler, 7. Direkt etkili vazodilatörler ve potasyum kanalı açıcı ilaçlar, 8. Sadece hipertansif kriz tedavisinde kullanılan ilaçlar.

Yukarıdaki sınıflandırmada 4., 5. ve 6. gruplardaki ilaçlar kalp-damar sistemi üzerindeki sempatoadrenal nöroendokrin sistemin etkinliğini azaltan sempatolitik ilaçlardır; ancak temel etki yerleri ve kalp–damar sistemi üzerindeki sempatik sinir sistemi tonusunu düşürme mekanizmaları farklıdır. 2., 3., ve 7. gruplardaki ilaçlar sempatik tonusu primer olarak etkilememeleri anjiotensin antagonisti olarak veya damar düz kaslarını doğrudan etkilemelerine dayanan başka mekanizmalarla gevşetmeleri yönünden birbirine benzerler.Birinci gruptaki **diüretik ilaçlar,** özellikle diğer ilaçlarla kombine edilerek en yaygın olarak kullanılan antihipertansif ilaçlardır. Sekizinci gruptaki ilaçlar hipertansiyonun rutin tedavisinde kullanılmazlar.

Konunun sonunda **pulmoner arteriyel hipertansiyon** tedavisinde kullanılan ilaçlara da değinilmiştir.

I. DİÜRETİKLER

Böbrek tubulusları üzerine olan etkileriyle Na^+ ve su kaybını artıran ilaçlardır. Çeşitli türlerinin farmakolojik özelliklerine 53. Konuda değinilmiştir. Antihipertansif olarak daha ziyade **tiazid türü diüretikler** kullanılır; kıvrım diüretikleri veya potasyum-tutucu diüretikler daha az kullanılır.

Bütün hipertansiyon şekillerinde gerek sistolik ve gerekse diyastolik kan basıncını düşürürler. Hafif hipertansiyon olgularında tek başlarına kullanıldıklarında, yaptıkları kan basıncı düşmesi genellikle yeterli derecede olur ve başka bir antihipertansif ilaç kullanılmasına gerek kalmayabilir. Orta ve ağır hipertansiyon olgularında, diğer bir sınıftan bir antihipertansif ilaçla kombine kullanılırlar. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde tiazidler ve kronik böbrek yetmezliğine eşlik eden hipertansiyonda kıvrım diüretikleri (furosemid gibi) tercih edilir; bu son durumda tiazidlerin etkinliği azalmıştır. Yeterli yanıt veren olgularda diüretiklerin antihipertansif etkililiği beta-blokörlerininkine yaklaşık olarak eşit ve kalsiyum kanal blokörlerininkinden biraz daha azdır.

Diüretiklerin, özellikle tiazid grubundan olanların, hipertansiyon tedavisinde **yaygın olarak kullanılmalarının başlıca nedenleri** şunlardır: (i) Antihipertansif etkililikleri 1958'den beri denenmiş ve tedavideki temel ilaç olarak önemlerinden birşey kaybetmemişlerdir. (ii) Günde bir kez verilmeleri yeterlidir ve görece ucuz ilaçlardır. (iii) Uzun süre kullanılmaları sonucu hipertansiyonun ilerlemesini yavaşlattıkları ve inme, konjestif kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonların insidensini azalttıkları epidemiyolojik incelemelerle kanıtlanmıştır. (iv) Ciddi bir akut yan tesire neden olmazlar. (v) Hipertansiyona eşlik etme olasılığı görece fazla olan konjestif kalp yetmezliğinde ve ayrıca yaşlılıkta, özellikle kadınlarda, sık görülen osteoporozda dolaylı yararları vardır. (vi) Diğer gruplardaki ilaçlarla antihipertansif etkililik bakımından aditif etkileşme gösterdiklerinden ve onlardan bazılarının (sempatolitik ilaçların çoğu ve 7. gruptakiler gibi) yaptığı su ve tuz retansiyonunu önleyerek onların etkilerine karşı tolerans (psödotolerans) gelişmesini engelledikleri nden dolayı onlarla birlikte kullanılırlar.

Plazma renin düzeyi düşük (dolayısıyla kaptopril testine düşük veya hiç yanıt veren) hipertansiyonlularda, tek başlarına verildiklerinde belirgin düşme yaparlar.Hastaların yaklaşık %20'sini oluşturan yüksek reninli esansiyel hipertansiyonlular ve renovasküler hipertansiyonlular diüretiklere daha düşük yanıt verirler ve bunlarda diüretik tedavisi plazma renin düzeyini daha da artırabilir.

Antihipertansif etki mekanizması: Diüretiklerin antihipertansif etki yapmalarında esas olarak su ve tuz kaybına, hipovolemi ve ekstrasellüler sıvı hacmi azalmasına (hacim deplesyonuna) neden olmaları ve daha uzun sürede gelişen **vazodilatasyon** rol oynar.

Klorotiazid uygulanmaya başlanan ödemsiz hipertansiyonlu hastalarda ilk 48 saat içinde ortalama 2 litre ekstrasellüler sıvı kaybı olduğu ve bunun 300 ml'sinin plazma hacmindeki azalmadan ileri geldiği bulunmuştur. Bu kadarlık sıvı kaybı yaklaşık 250–300 mEq sodyum kaybı demektir (Freis, 1983). Sodyum kaybı, ekstraselüler sodyum deposundan olur. Başlangıçtaki bu kayıptan sonra, sodyum alımı ile kaybı arasındaki denge yeniden kurulur ve tiazidler depolara pek dokunmadan alınan günlük sodyumun kaybını ve depolara eklenmemesini sağlarlar. Hacim deplesyonu venöz dönüşü ve dolayısı ile kalp debisini azaltarak kan basıncını düşmesine katkıda bulunur.

Ancak tedavi 6–8 hafta sürdürülürse total periferik damar rezistansının düşmeye başladığı görülür. Bu sırada kalp debisindeki azalma ortadan kalktığı ve ekstraselüler sıvı hacmi tedaviden öncekine yakın bir düzeye döndüğü halde bu ilaçların yaptığı hipotansif etki, yavaş olarak gelişen vazodilatasyon nedeniyle devam eder. Vazodilatasyo-

nun ve buna bağlı periferik damar rezistansı düşmesinin mekanizması kesinlikle bilinmemektedir. Ekstraselüler sodyum düzeyinin düşmesine paralel olarak intraselüler Na^+ azalır, bu durum, damar düz kas hücresi membranındaki sodyum-kalsiyum değiştokuş mekanizması (bkz. 42. Konu) aracılığı ile intraselüler Ca^{2+} düzeyini düşürür. Buna bağlı olarak damar düz kaslarının doğal vazokonstriktör uyaranlara (noradrenalin,adrenalin ve anjiotensin gibi) karşı duyarlığının azaldığı ve böylece vazodilatasyon oluştuğu sanılmaktadır.

Çeşitli diüretikler, başlangıçta, hipovolemiye bağlı hipotansiyonu diüretik güçlerinin derecesi ile doğru orantılı bir şekilde oluştururlar; fakat daha sonraki dönemde vazodilatasyona bağlı olarak gelişen hipotansif etki, ilacın diüretik etki gücü ile yakından ilişki göstermez; örneğin furosemid gibi daha güçlü diüretiklerin geç hipotansif etkinliği, tiazid türevi ilaçlarınkinden pek fazla değildir. Diüretik ilaçların günlük dozunun artırılması antihipertansif etkinin derecesinde, dozdaki artmaya uygun bir oranda artma yapmaz; çünkü bu ilaçların **doz–antihipertansif etki eğrisi yatıktır.** Dozun artırılması, öte yandan hipokalemi ve diğer yan tesirlerin şiddet ve sıklığında gereksiz yere artmaya neden olur.Hafif hipertansiyonlu hastalarda diüretik ilaçların küçük dozlarda bile yeterli derecede kan basıncı düşmesi yaptıkları saptanmıştır. Kural olarak, antihipertansif olarak kullanıldıklarında, bu ilaçların diürez yapmak için hipertansiyon dışındaki indikasyonlarda tavsiye edilen doz aralığının alt sınırına uyan ufak dozda (örneğin 25 mg veya kombinasyonlar içinde 12.5 mg hidroklorotiazid gibi) verilmeleri tavsiye edilir. Şurası vurgulanmalıdır ki diüretik ilaçların antihipertansif etkileri, diüretik (natriüretik) etkilerinden tamamiyle bağımsız değildir; bunun en inandırıcı kanıtı anefrik (iki böbreği çıkartılmış) deney hayvanlarında diüretik ilaçların vasküler etki oluşturmamalarıdır.

İlaçlar ve kullanılışları: Antihipertansif tedavide en çok kullanılan diüretik ilaç türleri tiazid türevi hidroklorotiazid ile ftalimidin türevi klortalidon'dur. Bunlar orta derecede diüretik ve natriüretik etkinlik gösteren, ucuz ve güvenli ilaçlardır; indapamid de rutin olarak kullanılabilir. Daha etkili, fakat etki süresi daha kısa olan furosemid ve benzeri kıvrım diüretikleri hipertansiyon tedavisinde rutin olarak kullanılmaz. Bu son ilaçlar kreatinin klerensi, 30 ml/dak'ın altında olan böbrek yetmezliği hastalarında tiazidler ve klortalidon etkisiz olduğundan onların yerine kullanılırlar; ayrıca siroz ve konjestif kalp yetmezliği gibi su ve tuz retansiyonunun aşırı derecede olduğu durumlarda kullanılabilirler.

En sık kullanılan ve en eski tiazid türevi hidroklorotiaziddir; ancak Türkiyede tekli (tek başına) müstahzarları bulunmaz, kombine müstahzarları vardır; bu durum ülkemizdeki ilaç piyasasının düzensizliğini ve tutarsızlığını gösterir (sabit kombinasyon şeklindeki bir ilaca geçmeden önce onun komponentlerinin her biri tekli müstahzarlar yani monoterapi halinde denenmeli ve tek başlarına yetersiz kaldıkları görülmelidir, Türkiyede belirtilen durum nedeniyle bunu yapmak imkansızdır). Ağızdan alındığında biyoyararlanımı %70 dolayındadır. Vücutta çok az metabolize edilir ve %95'i değişmeksizin böbreklerden atılır; eleminasyon yarılanma ömrü 8 saat kadardır.

ABD'de 1994-2002 yılları arasında 30 bin'den fazla hastada yapılan ALLHAT Denemesi tiazid tipi diüretiklerin hipertansiyon tedavisinde birinci basamak ilaç olarak tercih edilmesi gereken ucuz bir alternatif ilaç olduğunu vurgulamıştır. ABD'de yayımlanan yeni OUK/JNC 7 Raporunda da (Chobanian ve diğ., 2003) hipertansiyonlu hastaların pekçoğu için aynı tavsiye yapılmıştır.

Diüretik ilaçlar antihipertansif olarak ağızdan günde bir kez sabahleyin verilmek üzere her gün kullanılırlar. Bazı olgularda gün aşırı verilmeleri de yeterli olabilir. Genç hastalara oranla yaşlı hastalarda daha fazla kan basıncı düşmesi yaparlar. Kullanılan dozun antihipertansif etki yapıp yapmadığı konusunda karar verebilmek için ilacın o dozda en az 3-4 hafta kullanılmış olması gerekir; daha erken karar vermek doğru değildir. Antihipertansif olarak sık kullanılan diüretikler ve dozları Tablo 38.1'de gösterilmiştir. Bu ilaçlar ödemli hastalıkların tedavisinde kısa süreli ve daha yüksek günlük dozda kullanılırlar (bkz. 48. Konu). Tablodaki dozlar antihipertansif olarak kullanılışlarına aittir.

Belirtilen doz aralıklarının üst sınırlarında verildiklerinde etkileri yeterli bulunmamışsa, hipokalemi olasılığını artırmamak için doz daha da artırılmaz, klinik etkililik başka gruptan bir ilaç eklenmek suretiyle artırılır. Ancak ikili veya üçlü ilaç kombinasyonuna bile yanıt vermeyen refrakter hastalarda daha yüksek doz gerekir.

Yan tesirleri: Tiazidler ödemli hastalıkların tedavisinde olduğu gibi akut şekilde ve özellikle yüksek dozda kullanıldıklarında sıvı ve elektrolit dengesini belirgin şekilde bozarlar.Antihipertansif olarak daha düşük dozda ve kronik olarak kullanıldıklarında, eğer predispozisyon yapan başka bir durum yoksa sözkonusu bozukluklar belirgin olmaz.Çeşitli yan tesirlerine, diüretik ilaçların ayrıntılı olarak ele alındığı 48. Konuda değinilmiştir.Tiazidlerin ve tiazid–benzeri ilaçların antihipertansif tedavide olduğu gibi **kronik olarak verilmeleri halinde belirginleşen yan tesirlerine** aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir:

(i) Hipokalemi ve elektrolitlerle ilgili diğer yan tesirler: Hipokalemi (kaleminin 3.5 mEq/litre'nin altına düşmesi) tiazidlerin ve kıvrım diüretiklerinin doza–bağımlı olarak gelişen bir yan tesiridir. Bu ilaçları yeterli bir süre kullanan hipertansif hastaların % 10–36'sında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu durum, adıgeçen diüretiklerin direkt ve indirekt ("postdiüretik") etkilerine bağlıdır. Potas-

TABLO 38.1
Diüretiklerin antihipertansif dozları

İlaç	Günlük doz (mg)
Tiazidler:	
Hidroklorotiazid[1]	12.5–25
Metoklorotiazid (Enduron)	2.5–5
Politiazid (Renese)	0.5–1
Hidroflumetiazid (Bristal)	25–50
Klopamid (Brinaldix)	20–40
Bendrofluazid	2.5–5
Siklopentiazid	0.5
Tiazid benzeri ilaçlar:	
Klortalidon[2]	12.5–25
İndapamid[3]	2.5

1. Amilorid ve diğer diüretik ya da antihipertansif ilaçlarla kombine şekilleri de vardır (bkz. Müstahzar Örnekleri).
2. Türkiye'de rezerpin (0.25 mg) ve atenolol (50 ve 100 mg) ile kombine tablet şeklinde bulunur.
3. Türkiyede bu grup ilaçlardan halen tek başına preparatı pazarlanmış tek ilaçtır.

yum atılımını artırıcı (kaliüretik) direkt etkileri, proksimal nefronda Na^+ reabsorpsiyonunu azaltmaları nedeniyle daha distalde kalan tubulus bölümüne ve kortikal toplayıcı kanallara artan miktarda Na^+ sunulması sonucu buralarda Na^+ ile K^+ değiştokuşunun hızlandırılmasına bağlı olarak idrara K^+ salgılanmasının fazlalaşması ile ilişkilidir. İndirekt etkileri, Na^+ ve su kaybının neden olduğu hacim büzülmesi (hipovolemi) sonucu renin–anjiotensin sisteminin refleks olarak aktivasyonu ile aldosteron salgılanmasının stimüle edilmesine bağlıdır. Hacim büzülmesinin direkt ve indirekt sonucu olarak gelişen alkaloz da potasyum atılımını ve hipokalemi gelişmesine katkıda bulunur.

Bu ilaçlar gereksiz yere yüksek dozda kullanılmıyorsa ve hipokalemiye yol açan başka bir neden yoksa, belirgin bir hipokalemi ve vücutta hücre–içi potasyum deposunun boşalması nadir görülen bir durumdur. Kalp glikozidleriyle, belirli antiaritmik ilaçlarla ve kalbin repolarizasyonunu bozup EKG'de QT segmentini uzatan bir ilaçla tedavi altındaki hastalarda hipokalemi, tehlikeli ventriküler aritmileri tetiklemesi nedeniyle izlenmesi ve önlenmesi gereken bir durumdur. Kalpte iskemik durum oluşmasının da hipokaleminin tehlikeli aritmi yapmasına zemin hazırladığı unutulmamalıdır. Bu durumlarda tek başına tiazid yerine **tiazid+potasyum tutucu diüretik** (amilorid veya triamteren ya da spironolakton) **kombinasyonu** kullanılır. Bu iki farklı gruptan ilaç, birbirlerinin antihipertansif ve diüretik etkinliklerini aditif etkileşme ile artırdıklarından birlikte daha küçük dozlarda verilirler. Potasyum–tutucu diüretiklerin diüretik ve antihipertansif etkileri, tek başlarına verildiği zaman tiazidlerinkinden zayıftır; ayrıca bu ilaçlar antihipertansif olarak tiazidler kadar fazla incelenmemişlerdir. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü veya anjiotensin reseptör blokörü ilaçlar da tiazidlerin hipokalemi yapıcı etkisini engellerler.

"Multiple Risk Factor İntervention Trial" adlı epidemiyolojik incelemede, EKG bozukluğu bulunan hastalarda yıllarca süren yoğun diüretik tedavisinin kardiyak ölüm insidensini artırdığı saptanmıştır; bunun hipokaleminin yolaçtığı tehlikeli ventriküler aritmilere bağlı olduğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. **Hipokalemiye bağlı ektopik ventriküler atışlar** istirahat halinde bulunmayabilir; fakat hasta ekzersiz yaptığında ortaya çıkabilir. Ayrıca, önceden kalp hastalığı (iskemik kap hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi veya EKG'de asemptomatik bozukluklar gibi) bulunan kişilerde, diüretik tedavisinin yaptığı hipokalemi ve ona eşlik eden hipomagnezemi ve hiponatremi ventriküler ektopik atış olasılığını artırır; yaşlılarda da olasılık artar ve bunların belirgin derecede hipokalemiye maruz kalmaları önlenmelidir.

Hastanın diyette fazla tuz alımı, böbrekte nefronun distal bölümüne erişen sodyum klorür miktarı ile potasyum salgılanması arasındaki yakın ilişkiden dolayı, potasyum kaybını daha da artırır; bu nedenle diüretik tedavisi altındaki hastanın tuz alımı optimal düzeye düşürülmezse (günde 70–100 mmol) hipokalemi belirginleşebilir. Hipokalemi, belirginleştiğinde, çizgili kaslarda güçsüzlük ve çabuk yorulmaya neden olabilir. Aşırı sodyum kısıtlanması tavsiye edilmez ve sakıncalı olabilir; çünkü bu durum da aldosteron salgılanmasını artırarak hipokalemiyi artırabilir. Bir çalışmada (Licht ve diğ., 1983), günde 25 mg hidroklorotiazid alanların ancak % 2.2'sinde hipokalemi gelişmiştir. Çoğu zaman, hipokalemi bir risk faktörü yoksa semptom verecek derecede olmaz.

Uzun süreli tiazid verilenlerde **hiponatremi** de gelişir ve buna bağlı olarak kesiklik, konfüzyon, baş dönmesi, düşme ve kaslarda çekilmeler olur. Hiponatremi, hipokalemiden daha sık bir oranda ortaya çıkar. Hiponatreminin yaşlılarda yaklaşık % 20 oranında meydana geldiği bildirilmiştir. Orta yaşlardakilerde daha seyrek olur. Tiazidler sodyum ve potasyumdan başka magnezyumun da itrahını artırırlar ve **hipomagnezemiye yol açabilirler.** Hipomagnezemi de aritmi oluşmasına katkıda bulunabilir.

Tiazidler, yukarıda belirtilen üç elektrolit ile ilgili etkilerin aksine renal **kalsiyum itrahını azaltırlar.** Bu şekilde **kalsiyum kaybını azaltmalarının** yaşlı hastalarda, özellikle kadınlarda, gelişen osteoporozu önleme yönünden yararı olabilir; uzun süreli epidemiyolojik incelemelerin bazıları bunu doğrulamıştır (LaCroix, 1990).

(ii) Hiperglisemi: Uzun süreli tedavide hiperglisemi ve glukoza toleranssızlık (intolerans), hipokalemiye göre daha seyrek (bir çalışmada 45 ayda yaklaşık %3) görülen bir yan tesirdir. Hiperglisemi esas olarak hipokalemi sonucu pankreastan insülin salgılanmasının azalmasına bağlıdır. Çeşitli incelemelerde hipokalemi ile glisemi arasında ters orantı bulunduğu ve hipokaleminin düzeltilmesi ile, yükselmiş gliseminin normale döndürüldüğü gösterilmiştir. Bazı tiazid türevlerinin intrinsik (direkt) hiperglisemik etkisi vardır; bu şekilde de dokuların glukoz ütilizasyonunu bozabilirler.

Diyabete genetik predispozisyonu olanlarda diyabet ortaya çıkabilir. Hasta diyabetli ise diyabet ağırlaşabilir. Bu ilaçların açlık glisemisini artırmaksızın da gliseminin uzun süreli seyrinin bir göstergesi olan **glikozillenmiş hemoglobin düzeyini** artırdıkları bulunmuştur. Bu gözleme göre, tiazidlerin bazı kimselerde açlıktaki (postabsorptif) glisemiye pek dokunmadan, postprandiyal (absorptif) glisemiyi yükseltmeleri mümkündür. Hiperglisemi ve glukoza toleranssızlık genelde geri-dönüşlü durumlardır; meydana gelmişlerse ilacın kesilmesinden sonra ortadan kalkarlar.

(iii) Hiperlipidemi: Tiazidler, klortalidon ve kıvrım diüretikleri plazmada düşük dansiteli lipoprotein (DDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) düzeyinde genellikle %10'u geçmeyen bir artma yaparlar. Yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyini genellikle değiştirmezler. Total kolesterol düzeyini ve total kolesterol/YDL kolesterolu oranını yükseltirler. Lipid düzeyindeki bu değişmeler tedavinin ilk 12 ayında belirginleşir; sonra azalır, fakat kontrol grubundakilere göre gene de yüksek kalır. Hiperlipidemi erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda ortaya çıktığı halde premenopozal kadınlarda belirgin olmaz. Düşük lipid diyeti hiperlipidemi oluşmasını önleyebilir.

Sözü edilen diüretiklerin hiperlipidemik ve aterojenik etkinliğinin mekanizması tam olarak belli değildir. İnsülin salgılanmasının azalmasının, insüline dokularda resistans gelişmesinin, yüksek dozlarda sekonder olarak sempatik sinir sistemi aktivitesinde hafif de olsa artma yapmalarının ve plazma noradrenalin ve anjiotensin düzeyini artırmalarının katkısı olduğu ileri sürülmüştür.

Hiperlipideminin aterojenezi hızlandırması beklendiğinden, diüretik ilaçlarla hipertansiyon tedavisinin; bir yandan koroner damar hastalığının bir risk faktörünü (yük-

sek kan basıncı) düzeltirken, öte yandan diğer bir risk faktörü (hiperlipidemi) yaratabileceği düşünülmüştür. Ancak uzun süreli izlemeler, uzun yıllar diüretik ilaç kullanan hastalarda aterosklerotik kalp hastalıkları insidensinin genelikle artmadığını göstermiştir. Şöyle ki; hastaların büyük bir bölümünün, tiazid–benzeri klortalidon'un düşük dozu (günde 12.5–25 mg) ile ortalama 4.5 yıl süre ile tedavi edildiği SHEP incelemesinde (1991) myokard infarktusu ve tüm kardiyovasküler olay riskinin artmayıp azaldığı ve STOP incelemesinde (1991) benzer sonuçlar alındığı bulunmuştur. Daha sonra (1994-2002 yılları arası) 30 binden fazla hipertansiyonlu hastada yapılan ALLHAT Denemesinde klortalidonla tedavi edilen grupta koroner kalp hastalığı (infarktus dahil) gibi aterosklerotik kalp hastalığından ölüm ve infarktus gelişmesi 6 yıllık tedavi sırasında amlodipin (kalsiyum kanal blokörü) veya lizinopril (ADE inhibitörü) ile tedavi edilen gruplardakine göre daha fazla olmamıştır. Hiperlipidemi bu ilaçlarla tedavi kesildikten bir süre sonra ortadan kalkar; geri-dönüşsüz nitelikte değildir.

(iv) **Hiperürisemi:** Bu yan tesir, kısa süreli tiazid tedavisi durumunda, tiazidlerin böbrek proksimal tubuluslarında ürik asidi taşıyan taşıyıcı **(anyonik transportör)** aracılığı ile salgılanmalarına ve bu nedenle ürik asid itrahını kompetisyonla azaltmalarına bağlıdır. Uzun süre kullanılmaları durumunda ise, gelişen hipovolemi proksimal tübüllerden Na+ reabsorpsiyonunu artırır; böylece **Na+–ürik asid ko–transportunun** hızlanması nedeniyle bu durum ürik asid reabsorpsiyonunu artırır, atılımını azaltır. Hiperürisemi hipertansiyonlu hastalarda özel bir önem arzeder; çünkü bu hastaların büyükçe bir kısmında ürisemi doğal olarak yükselme eğilimi gösterir ve bunun nedeninin böbrek kan akımının azalması olduğu sanılmaktadır; hipertansiyonluda böbrek yetmezliği oluşmuşsa ürisemi belirgin bir şekilde yükselmiştir. Hiperüriseminin, genetik bir predispozisyon yoksa, gerçek bir gut artritine dönüşmesi seyrek görülen bir durumdur; ancak yeni gut olgularının yarısının diüretiklere bağlı olduğu kestirilmiştir. Gutlu hastalarda veya buna eğilimi olanlarda diüretik olarak spironolaktonun kullanılması tavsiye edilir.

Diğer yan tesirler: Tiazidler uzun süre kullanıldıkları zaman ruhsal depresyon yapabilirler.İngiltere'de Medical Research Council tarafından düzenlenen bir incelemede tiazidler ile uzun süre tedavi edilen hipertansiyonlu erkek hastalarda seksüel impotensin, kontrol grubundakine göre belirgin derecede sık oluştuğu saptanmıştır. Safra taşı olan hastalarda akut kolesistit gelişme riskini artırırlar.

Gebelerde başlangıçta yapabildikleri belirgin hacim deplesyonu nedeniyle plasenta hipoperfüzyonuna neden olabilirler; bu nedenle onlarda, ancak, anne için umulan yarar fötus üzerindeki potansiyel riskten fazlaysa kullanılabilirler. Süte geçebilirler; emziren kadınlarda kullanılmaları tavsiye edilmez.

Etkileşmeler: Aspirin ve benzeri bazı non–steroidal antiinflamatuar (NSAİ) analjezikler (yeni çıkan COX-2 inhibitörleri dahil) tiazidlerin, kıvrım diüretiklerinin ve potasyum tutucu diüretiklerin diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini bazı hastalarda azaltabilirler; bu durum, böbrekte vazodilatör ve natriüretik etkili prostaglandinlerin sentezinin azaltılmasına bağlıdır. Bu nedenle, bu tür antihipertansif ilaçlarla tedavi edilen hastalar söz konusu analjezikleri kullanmaya başlarlarsa kan basınçları, antihipertansif ilacın dozunun yeterliliği bakımından daha sık kontrol edilmeli ve gerekirse doz artırılmalıdır. Diüretikler, lityumun böbrekten itrahını azaltıp toksisitesini artırırlar.

Diüretikler dolaylı olarak plazma renin düzeyini yükselttiklerinden ve hipovolemi yaptıklarından kan basıncının idamesini **anjiotensine yüksek derecede bağımlı** duruma getirirler. Bu nedenle diüretik ilaç kullanmakta olanlarda tedaviye ADE inhibitörü ya da anjiotensin reseptör blokörü ilaç eklenmesi ilk 1-2 gün kan basıncında fazla düşme yapar, bu günlerde dikkatli olanmalıdır.

İndapamid: Yapıca tiazidlere ve klortalidona kısmen benzer; onlar gibi molekülünde sulfonamid grubu içerir, fakat onlardan farklı olarak bir metilindolin grubu vardır. Subdiüretik dozlarda bile vazodilatör etki yapması ile tiazidlerden ayrılır. Bu etkisinin damar düz kas hücresine kalsiyum girişini azaltmasına ve vasküler reaktiviteyi düşürmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Doz artırıldığında diüretik etkisi belirginleşir ve bunun mekanizması tiazidlerinkine benzer. Dozunun artırılması tiazidlerinkine benzeyen metabolik yan tesirlerini de belirginleştirir. Periferik damar resistansını tiazidlerin yaptığına göre (yaklaşık % 10), daha fazla (yaklaşık %20–25 oranında) düşürebilir.

Fazla lipofilik bir madde olduğundan mide–barsak kanalından hızlı ve tam olarak absorbe edilir; halbuki tiazid türevleri kısmen absorbe edilirler. Kanda önemli ölçüde eritrositlere bağlanır. Ayrıca damar düz kas hücrelerinde toplanır. Büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir Eliminasyon yarı ömrü 16–18 saattir. Bu nedenle uzun etkilidir.

Hafif hipertansiyon olgularında günde bir kez 2.5 mg dozunda ağızdan verilir. Uzatılmış salımlı tableti şeklinde ise günde 1 kez 1.5 mg verilir. Hipotansif etkisi çabuk başlar. Tiazidlerin aksine belirgin böbrek yetmezliği bulunan olgularda da hipotansif etki yapar. Tek başına etkili olmadığı olgularda diğer tüm antihipertansif ilaçlarla (diğer diüretikler hariç) kombine olarak verilebilir. Tek başına uygulandığında tiazidlere oranla daha seyrek (olguların yaklaşık % 5'inde) ve daha ufak derecede hipokalemi yapar. Glisemi ve ürisemiyi hafif yükseltebilir. Plazma lipid düzeyini yükseltmez, tiazidler gibi idrarda kalsiyum itrahını azaltır. Bulantı, başağrısı, uyuşukluk ve kesiklik yapabilir. Ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Gebelerde kontrindikedir.

II. ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ (ADEİ'ler), ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (ARB'ler) VE RENİN İNHİBİTÖRLERİ

İlk iki grup ilaca ortak bir adla **anjiotensin antagonistleri** adı verilir. Renin–anjiotensin–aldosteron (RAA) sisteminin, arteriyel kan basıncının fizyolojik homeostazındaki önemli katkısını (bkz. 88. Konu) gözönünde tutarak anjiotensin'in kalp-damar sistemi üzerindeki ve su ve tuz tutucu hormon olan aldosteron salgılanması üzerindeki tonik etkisini azaltmak ve böylece kan basıncım düşürmek için aşağıdaki iki grup ilaç geliştirilmiştir. Son yıllarda

bunlara vücutta anjiotensin üretimini artırması nedeniyle güçlü bir vazokonstriktör etkili hormon ve lokal hormon olan renin'in inhibitörü olan aliskiren de eklenmiştir.

ADE İNHİBİTÖRLERİ

Renal kaynaklı (endokrin) renin'in plazmada oluşturduğu ve damar çeperindeki doku renin–anjiotensin sisteminin (DRAS) damar çeperinde oluşturduğu inaktif bir prekürsör olan anjiotensin I'in etkin olan **anjiotensin II'ye dönüştürülmesi,** damar endotelindeki ve damar çeperinin diğer dokularındaki **anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE)** tarafından katalize edilir. Bu enzimin inhibisyonu, anjiotensin* (AII)'nin plazma ve dokulardaki düzeyini azaltarak damarları genişletir. ADE, vazodilatör birer kinin peptid olan bradikinin ve kalidin'i yıkarak etkisiz hale getirir; ADE inhibisyonu bu nedenle ikinci bir etki türü olarak vazodilatör etkili kinin peptidlerinin düzeyini yükseltir. DRAS'ın özel bir bölümü beyindeki lokal RAS'dir; bu sistemin, sempatik sinir sistemi üzerinden kardiyovasküler sistemin ve hacım homeostazının santral kontroluna katkısı olduğuna inanılmaktadır. ADE inhibitörlerinin bir deneysel hipertansiyon modeli olan spontan hipertansif sıçanda, periferdeki RAS ile ilgili fonksiyonel parametreleri değiştirmeyen ufak miktarlarda intraserebroventriküler (i.s.v.) injeksiyonu, kan basıncını düşürür ve baroreseptör fonksiyonunu daha düşük basınca ayarlar. ADE inhibitörleri yukarıda sayılan temel etkileriyle arteriyollerde vazodilatasyon yaparak total periferik damar rezistansını azaltırlar ve arteriyel kan basıncını düşürürler.

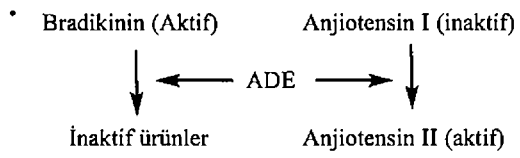
Böbrek kan akımını artırırlar; bu nedenle ve aldosteron salgılanmasını azaltıkları için **diüretik ve natriüretik etki** yaparlar. Böbrek üzerindeki aldosteron etkinliğinin azalması hiperkalemi eğilimi yaratır. Glomerüler filtrasyon hızında (GFH'de) genellikle belirgin bir artma yapmazlar. Bunun nedeni **eferent (postglomerüler) arteriyolu, aferent (preglomerüler) arteriyol**dan daha fazla genişletmeleridir. Normal durumda GFH'de hafif bir azalma yaparlar. Renovasküler hipertansiyonda, glomerüler filtrasyon, anjiotensin'in eferent arteriyolde yaptığı aşırı büzülme ve artan intraglomerüler basınç sayesinde sağlandığından, renal renovasküler hipertansiyon hastalarında arter stenozlu böbrekte ADE inhibitörleri filtrasyonu fazla azaltırlar ve durdurabilirler; bu nedenle iki taraflı renovasküler hipertansiyonlu hastalarda kontrindikedirler. Öte yandan, artmış olan intraglomerüler basıncı düşürmeleri nedeniyle diyabetik böbrek hastalığında (diyabetik nefropatide) böbrek fonksiyonunu stabilize ederler ve proteinüriyi düşürürler. Proteinlerin glomerüllerden süzülmelerini azaltmaları glomerül membranın permeabilitesinin seçiciliğini artırmalarına bağlıdır. Bunun sonucu glomerül mezanjiyumunun toksik protein faktörlere maruz kalması ve buna bağlı hasar azalır. Kalp ve diğer yapılar üzerindeki olumlu etkilerine ileride üstünlükleri bağlamında değinilmiştir.

Antihipertansif etkinin özellikleri: Hastada kan basıncının sürdürülmesi, RAA sistemine ne kadar büyük ölçüde bağımlı ise, ADE inhibitörü ilaçların tedavinin başlangıcında yaptığı basınç düşmesi o kadar belirgin olur. Bu nedenle hastanın başlangıçtaki plazma renin etkinliği değeri ile ADE inhibitörlerinin akut verilişlerinde oluşan hipotansif etkileri doğru orantılıdır, fakat bu ilişki uzun süre verildiklerinde geçerli değildir. Gerçekte, renin düzeyi ne olursa olsun bütün hipertansiyon şekillerinde kan basıncını düşürürler.

Hastanın sodyum dengesi ve dolaşan kan hacminin durumu da yanıtın büyüklüğünde rol oynar. ADE inhibitörlerine başlangıçta yeterli yanıt vermeyen hastalarda **düşük sodyum diyeti uygulanırsa veya tedaviye diüretik ilaç eklenirse,** kan basıncını düşürücü etkinlik artar. Genel olarak ADE inhibitörleri ile tedavinin ilk aylarından sonra antihipertansif etkililikleri, özellikle ilerlemiş hipertansiyon olgularında azalma gösterebilir; bu durumda başlangıçtaki yeterli yanıtın sürdürülmesi için diüretik ilaçlar veya diğer antihipertansif ilaçlarla kombinasyon yapmak gerekir. Bu ilaçlarla yapılan **uzun süreli tedavide** kan basıncındaki düşme ile dolaşan kandaki renin ve anjiotensin düzeyindeki değişmeler arasındaki ilişkinin pek belirgin olmaması, ADE inhibitörlerinin uzun süreli antihipertansif etkinliğinde, sistemik (endokrin) renin–anjiotensin sistemindeki inhibisyon yanında, belki de daha yüksek bir derecede, doku ADE'indeki inhibisyona bağlı olarak **lokal (parakrin) renin–anjiotensin sistemindeki hipoaktivitenin** rol oynadığını düşündürmektedir (endokrin ve lokal renin-anjiotensin sistemi için bkz. 88. A.1. Konu).

Hafif hipertansiyonlularda monoterapi olarak kullanılabilirler; hafif olguların yaklaşık % 50'sinde kan basıncını yeterli derecede kontrol edebilirler; bir **diüretikle birlikte** verilirlerse bu oran %85'e kadar yükselebilir. Siyah ırkta beyazlara göre daha az etkilidirler. Nefropatisi olan tip 2 diyabetililerdeki hipertansiyonda tercihan kullanılırlar. Orta ve ağır olgularda diüretikler ve/veya diğer ilaçlarla kombine kullanılırlar. Konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmalarına 42. Konuda değinilmiştir.

Diğer lokal hormonlara etkileri: Bu ilaçların kan basıncını düşürmesinde, ADE inhibisyonuna bağlı anjiotensin düzeyi azalması yanında, ikincil olarak vazodilatör endojen bir madde (kinin) olan **bradikinin düzeyinin artmasının** katkısı vardır. ADE diğer adıyla **kininaz II**'dir; kininlerin (bradikinin ve kalidin) yıkımını sağlayan bir enzimdir (bkz. 88.A.1. Konu). ADE inhibitörlerinin, damar endotel kültürlerinde, endojen bradikinin'in yıkılmasını inhibe ederek düzeyini artırdıkları bulunmuştur. Öte yandan, ADE inhibitörü ilaç alan kimselerde plazma bradikinin konsantrasyonunun değişmediği veya arttığı bulunmuştur.



Şekil 38.1. ADE'nin katalize ettiği iki farklı dönüşüm reaksiyonu

* Sadece anjiotensin yazılınca anjiotensin II anlaşılır.

Bradikinin damar çeperinde sentez edilebildiğinden bu ilaçları alanlarda damar çeperindeki bradikinin düzeyinin yükselmesi lokal etkisiyle plazmadaki kinin konsantrasyonu yükselmeden de vazodilatasyona katkıda bulunabilir. ADE inhibitörlerinin endotel hücrelerinde **nitrik oksid (NO)** ve **prostasiklin (PGI_2)** üretimini artırdıkları gösterilmiştir; bu olayın, düzeyi artan bradikinin'in NO ve PGI_2 sentezini stimüle etmesine bağlı olduğu sanılmaktadır (bkz. 89. Konu). PGI_2 sentezini katalize eden siklooksijenazı inhibe eden indometasin ve benzeri NSAİİ'lerin ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisini az da olsa hafiflettikleri bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak sözü edilen endojen maddelerin, ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliğine katkısının olduğu ileri sürülmüştür.

Diüretiklerle kombinasyon: Hafif hipertansiyon olgularında, monoterapi ile yeterli sonuç alınamazsa, ADE inhibitörü ilaç, yukarıda değinildiği gibi, bir diüretik ilaçla (genellikle hidroklotiazidle) kombine edilir; hiperkalemiyi artırması nedeniyle potasyum–tutucu bir diüretikle kombine edilmemelidir. Yukarıda değinildiği gibi, diüretik almakta olan hastalarda kan basıncı anjiotensine yüksek derecede bağımlı duruma geldiği için hastaların ADE inhibitörlerinin kan basıncını düşürücü etkinliğine duyarlığı artar. Önceden diüretik almakta olan bir hastada tedaviye **ADE inhibitörü eklenecekse,** aşırı kan basıncı düşmesini önlemek için diüretik ilaca üç gün ara verilir ve/veya ADE inhibitörü ilaca mutad dozunun 1/2'sine ve hatta 1/4'üne eşit düşük dozla başlanır (6.25 mg kaptopril gibi); sonraki günlerde doz giderek artırılır. Doz azaltılmazsa, veya diüretik kısa bir süre kesilmezse, ADE inhibitörü ilaç kısa bir süre için de olsa **aşırı derecede bir hipotansiyon yapabilir.** Sıkı sodyum diyeti uygulanan veya dehidrate ya da diyaliz yapılan hastalar gibi intravasküler hacim azalması olan durumlarda veya konjestif kalp yetmezliği hastalarında da ilk dozlar aşırı hipotansiyon yapabileceği için hasta diüretik ilaç almasa bile dikkatli olunmalıdır. Hastaların böyle durumlarda da ilk dozu aldıktan sonra yatması ve en az 2 saat gözaltında tutulması uygun olur.

Üstünlükleri: ADE inhibitörlerinin, diğer sınıftan antihipertansif ilaçlar olan diüretiklere, beta–blokörlere ve diğer sempatolitik ilaçlara göre, hemodinamik etkilerinin özelliği ve yan tesirlerinin görece az oluşu bakımından üstünlükleri vardır. Ancak, hafif ve orta derecedeki hipertansiyonlularda klinik etkililikleri ("efficacy"/efikasiteleri), yukarda sayılan ilaçlarınkinden fazla değildir; genellikle tek başlarına onlardan daha fazla basınç düşmesi yapmazlar.

Kalp debisini düşürmezler; kalp hızında belirgin bir değişme yapmazlar.Diğer tür ilaçların çoğu ile kan basıncı düşmesi, genellikle vital organların kan akımında azalma pahasına oluşur ve bu, istenmeyen bir durumdur. ADE inhibitörleri, kalp, beyin ve böbrek kan akımını azaltmazlar,fakat artırabilirler. Glomerüler filtrasyon hızını (yukarıda açıklandığı gibi renovasküler hipertansiyon hariç) azaltmazlar. Kardiyovasküler hemodinamiğin düzenlenmesine katkıda bulunan lokal ve refleks mekanizmaları bozmazlar, hatta düzeltebilirler. Serebral kan akımının otoregülasyonunun alt sınırını daha düşük kan basıncı düzeyine kaydırırlar. Baroreseptör kontrol mekanizmasının kan basıncına duyarlığını olumlu şekilde ayarlarlar. Bu nedenle bu ilaçların yaptığı kan basıncı düşmesi; taşikardi ve plazma noradrenalin düzeyinde artma gibi refleks sempatoadrenal tonus artmasına bağlı semptomlara genellikle neden olmaz. Bu ilaçları alanlarda ekzersiz ve ortostaz (yatar durumdan ayakta duruma geçme) esnasında kan basıncı homeostazını sağlayan mekanizmalar pek bozulmadığı için ekzersize toleransı azaltmazlar ve yaptıkları hipotansiyon ortostatik nitelikte değildir. Diğer ilaçların bir kısmının yaptığı uyuşukluk, zihinsel depresyon, glukoz ve lipid metabolizmasının bozulması, ekzersiz kapasitesinde azalma ve hipovolemi gibi yan tesirler oluşturmazlar. Erkeklerde seksüel fonksiyon üzerinde belirgin bir bozucu etkileri yoktur. Hipokalemi yapmazlar; aldosteron düzeyini düşürdüklerinden toplayıcı tübüllerde Na^+ / K^+ değiştokuşunu azaltırlar,buna bağlı olarak Na^+ itrahında hafif artma yaparlar ve K^+ dengesini pozitifleştirirler; **hiperkalemi** yapabilirler. Böbrekte proksimal tübüllerde Na^+ reabsorpsiyonundaki azalmaya parelel olarak ürik asid reabsorpsiyonunu da azaltırlar ve **ürik asid itrahını artırırlar,** serum düzeyini düşürürler. Koroner hastalıkları, diabetes mellitus, periferik damar hastalıkları, bronşiyal astma ve gutta kontrindike değillerdir. Hastanın kendini iyi hissetmesine neden oldukları ve bazen öfori yaptıkları saptanmıştır; bu psişik etkinin mekanizması belli değildir.

Hipertansiyonun böbrek üzerindeki olumsuz sonlanımlarına karşı **böbreği koruyabilirler.** Bu etkileri diğer gruptaki antihipertansiflerle de meydana gelen sadece kan basıncı düşmesinden beklenen koruyucu etkiye göre daha fazladır. İlave korucuyu etkileri, yukarıda açıklandığı şekilde, glomerüler hipertansiyonu ve hipertrofiyi düzeltmeleri ile ilişkili olabilir. Bu bağlamda olmak üzere, hipertansiyonlulardaki glomerüler hiperfiltrasyonu, olasılıkla efferent arteriyol vazodilatasyonuna bağlı olarak azaltırlar. Diyabetik nefropatililerde ve deneysel diyabette gelişen proteinüriyi azaltırlar. Tedavi edilmeyen diyabetlide gelişen glomerüler filtrasyon azalmasının hızını yavaşlatırlar. Diyabetik nefropatiye karşı koruyucu etkinlik gösterirler. Kontrindikasyon bulunmaması koşuluyla yerleşmiş mikroproteinürinin eşlik ettiği nefropatili olan bütün diyabetlilerin, kan basıncı yüksek olmasa bile ADE dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokörleri ile tedavisi tavsiye edilir. ADE inhibitörlerinin insülin ve oral diyabetiklerin hipoglisemik etkisini artırdıkları özellikle uygulamanın başlangıcında ve böbrek bozukluğu olan hastalarda gösterilmiştir.

Bulguları 2000 yılı başında yayımlanan HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation Study) çalışmasında koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter bozukluğu öyküsü bulunan 55 yaş üstündeki 3500'den fazla diyabetli hastada 4.5 yıl uygulanan ADE inhibitörü ramipril'in myokard infaktusu riskini ortalama %22, inme riskini %33, kardiyovasküler hastalıktan ölümü %37 ve belirgin nefropati riskini %24 oranında azalttığı bulunmuştur. Bu olayları önleme bakımından yararı, kan basıncını düşürmesinden beklene-

ne göre daha fazla olmuştur. Bu ve benzeri çalışmalar, incelenen ADE inhibitörlerinin, özellikle **diyabetli hastalarda, damar–koruyucu ve böbrek koruyucu etkinliği** olduğunu kanıtlamıştır.

Gerek ADEİ'ler ve gerekse ARB'ler, renin-anjiotensin sisteminin etkinliğini inhibe ederek glukoza toleransı ve dokuların insüline duyarlığını artırırlar. Bu ilaçların, onları 3-6 yıl kullanan hastalarda tip 2 diyabet gelişmesini, tiazid diüretiklere, beta-blokörlere ve kalsiyum kanal blokörlerine kıyasla %14 ile 34 arasında değişen oranlarda azalttıkları ve hastaları diyabete bağlı kardiyovasküler komplikasyonlara karşı da korudukları kaptopril, ramipril, lisinopril, kandesartan, losartan ve valsartan kullanılarak yapılan büyük boyutlu 6 denemede de (sırasıyla CAPP, HOPE, ALLHAT, SCOPE, LIFE ve VALUE denemeleri) tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (Scheen, 2004). Sonuçları 2005'de yayımlanan ASCOT-BPLA çalışmasında da benzer sonuçlar alınmıştır (Dahlöf ve diğ., 2005).

Deney hayvanlarında bazı ADE inhibitörleri ile yapılan deneyler, onların hiperkolesterolemiye bağlı **endotel disfonksiyonunu** ve damar çeperinde aterosklerotik değişmelere yol açan **hiperplastik reaksiyonu yavaşlattıklarını göstermiştir** (Chobanian ve diğ., 1990). Anjiotensin'in büyüme faktörü özelliğine 88.I. Konuda değinilmiştir. RAS'ın, hipertansiyonun uzun vadedeki adaptif komplikasyonları olan damarlarda media kalınlaşması (vasküler hipertrofi) ve sol ventrikül hipertrofisi gelişmesine katkısı olduğunu gösteren birçok kanıt elde edilmiştir (Ganten,1993). Bu patolojik olaylara anjiotensinin büyüme faktörü etkinliğinin katkısı vardır. ADE inhibitörlerinin hipertansiyonlu deney hayvanlarında, antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hipertrofiyi önledikleri gösterilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak sözkonusu ilaçların myokardı koruyucu ve diyabet dışında da damar koruyucu etkileri olduğu belirtilmiştir. Bu etkiler anjiotensin reseptör blokörleri için de geçerlidir. Bu gözlemler insanlar üzerinde yapılan klinik denemelerle doğrulanmıştır.

ADE inhibitörlerinin **iki ana indikasyonu** olan hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği (bkz. 42. Konu) yanında **diğer bir indikasyonu** kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan 55 yaşın üstündeki kişilerde inmeyi, kardiyovasküler olayları ve revaskülarizasyon (baypas ameliyatı gibi) gerektirecek klinik durumları önleme için ve myokardın yapısının bozulmasını önleme için kullanılmalarıdır.

ADE inhibitörleri, **diyabetik nefropati** ve ona bağlı **proteinürinin** tedavisinde hasta ister normotansif, isterse hipertansif olsun yararlıdırlar. Bu komplikasyon insülin–bağımlı (tip I) diyabeti olan hastalarda sık olarak (olguların yaklaşık 1/3'inde) gelişir ve zamanla son dönem böbrek yetmezliğine götürür. ADE inhibitörleri proteinüriyi belirgin derecede azaltırlar ve nefropatinin gelişmesini yavaşlatırlar. Hastada hipertansiyon varsa, diğer antihipertansif ilaçlar gibi, kan basıncını düşürerek de bu indikasyonda yararlı olurlar. Nefropatisi olmayan diyabetli hastaların hipertansiyonununda da diğer ilaçlara tercih edilirler. Ayrıca diyabet dışı nedenlere bağlı proteinürili nefropatilerde de proteinüriyi azaltabilirler.

ADE inhibitörlerinin **akut myokard infarktusu sırasında** hastada hipotansiyon yoksa, mümkün olduğu kadar **erken verilmesi** (ilk 24 saat içinde) ve en az 5–6 hafta sürdürülmesi, mortaliteyi ve sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikülde global bir genişleme ve infarktuslu bölgede genişleme meydana gelmesi risklerini azaltır. Hastanın sistolik kan basıncı düşükse (örneğin 100 mm Hg>) uygulama geciktirilir. Akut myokard infarktuslu hastalarda denenen ADE inhibitörlerinin **terapötik etkinliği,** infarktus alanının genişlemesinin önlenmesine ve nekrotik alanda ve çevresinde anjiotensin'in büyüme faktörü etkinliği ile oluşturulma olasılığı bulunan **"remodelling"** olayının (global sol ventrikül dilatasyonunun) önlenmesine bağlanmaktadır. Myokard infarktusu geçirenlerde **ikincil profilaksi** sağlamak amacıyla ADE inhibitörlerine, bir yan tesir gelişmezse yaşam boyu devam edilmesi tavsiye edilmektedir. İkincil profilaksinin özellikle geniş bir alanda infarktus olan ve kalp yetmezliği gelişen hastalarda kullanılması uygun görülmektedir.

Diğer özellikleri ve yan tesirleri: Diğer antihipertansif ilaçlara göre genellikle daha pahalı ilaçlardır ve tedavinin maliyetini yükseltirler. Yan tesir sıklığı ve profili bakımından diğer antihipertansif ilaç guruplarına göre daha elverişlidirler; hastanın yaşam kalitesini pek bozmazlar. ADE inhibitörlerinin **gruba (sınıfa) özel en sık görülen ortak yan tesirleri, kuru öksürük** yapmalarıdır.Bu ilaçlar ilk çıktıkları zaman bu yan tesirin seyrek görüldüğü bildirilmişse de daha sonra kaptopril ve diğer bazı ADE inhibitörleri ile yapılan incemeler, kullananların % 5 – 13' ünde ve bir incelemede % 25'inde öksürük ortaya çıktığı bildirilmiştir. eğer öksürüğe yol açan başka bir durum varsa bu oran artabilir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Genellikle tedaviye başlandıktan 1 hafta ile 6 ay arasında ortaya çıkar. Bu olayın hiç olmazsa kısmen, dokuda kinin ve P maddesi gibi proinflamatuvar peptid faktörlerin etkinliğinin artmasına ve prostaglandin üretiminin artırılmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Japonya'da yapılan incelemeler ADE geni polimorfizminin öksürük gelişmesinde rol oynadığını göstermiş; fakat söz konusu yan tesire genetik predispozisyon Avrupa'daki incelemelerde bulunmamıştır. Sulfidril grubu içeren kaptopril'in bu yapısal özelliğinden ileri gelen kendine özel yan tesirlerine ilerde değinilmiştir. Seyrek görülen, fakat yerine göre ciddi sonuçlara götürebilen yan tesirleri **anjioödemdir**; daha ziyade geç dönemde (ortalama 36 ay sonra) ortaya çıktığı ve olguların çoğunda C-reaktif protein düzeyinde artma olduğu bulunmuştur (Bas ve diğ., 2005). Ödem, dilde, glotiste veya larenkste olduğu takdirde s.k. 0.3–0.5 mg adrenalin injeksiyonu ile hemen düzeltilmelidir. Aksi takdirde solunum zorluğu yapabilir. *Anjiotensin reseptör blokörleri* ile öksürük ve anjiyoödem çok daha seyrek olur. ADE inhibitörlerinin, hiperkalemi yapıcı ilaç veya potasyum tuzu alanlarda ya da hiperkalemi eğilimi yaratan bir hastalığı bulunanlarda **hiperkalemik etkileri** belirginleşir. Bu ilaçlar özellikle tedavinin ilk haftasında insülin ve oral antidiyabetiklerin hipoglisemik etkisini artırabilirler.

İlaçlar: Tedaviye ilk giren ADE inhibitörü **kaptopril**'dir; bu ilacin sulfidril grubu içermesine bağlı özel yan tesirleri bulunduğundan, ondan kısa bir süre sonra, sulfidril grubu içermeyen **enalapril** uygulamaya girmiştir. Bu grup ilaçlar başlangıçda sadece renovasküler hipertansiyonun tedavisinde ve esansiyel hipertansiyonun 3. basamak tedavisinde kullanılmışlardır. Sonra güvenliliklerinin ve

geleneksel antihipertansif ilaçlara göre üstünlüklerinin belirlenmesi sonucu, esansiyel hipertansiyonun birinci basamak tedavisinde monoterapi şeklinde kullanılmalarına başlanılmıştır. Bu olay, ilaçların sürümünü ileri derecede artırmış ve birçok firma kendi ilacını geliştirmiştir. Son yıllarda Türkiye'de ADE inhibitörü ilaç pazarlanması, "proliferasyon" göstermiştir. Yukarda adı geçen iki ilaçtan sonra **benazepril, fosinopril, kinapril, lizinopril, moeksipril, perindopril, ramipril, silazapril** ve **trandolapril** Türkiye'de pazarlanmıştır. Enalapril ve son sayılan ilaçlardan lizinopril hariç diğerleri ön–ilaçlardır; ağız yolundan verilip barsaktan absorbe edildikten sonra karaciğerden geçerken aktif şekillerine (örneğin enalaprilat, silazaprilat, benazeprilat, perindoprilat ve ramiprilat gibi) dönüşürler. Ön–ilaç şeklinde hazırlanmalarının nedeni, barsaktan absorpsiyon oranlarını artırmak ve birlikte besin alındığında absorpsiyonun azalmasını önlemektir. Kaptopril hariç diğer ilaçların veya aktif şekillerinin eliminasyon yarılanma ömrü uzundur; bu nedenle, yaptıkları ADE inhibisyonu yaklaşık 12–24 saat kadar veya daha uzun sürer ve günde genellikle bir doz kullanılırlar.

Kontrindikasyonları: ADE inhibitörlerinin spesifik etkileri ile ilgili önemli bir kontrindikasyonu, nadir görülen bir durum olan **bilateral renal arter stenozu**dur. Bu durumda; stenoza bağlı olarak düşen glomerül–içi basınç ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH), efferent glomerüler arteriyollerde anjiotensine bağımlı olarak gelişen vazokonstriksiyonla sürdürülür. Bunları genişleten ADE inhibitörleri, GFH' yi ileri derecede düşürerek akut böbrek yetmezliği yapabilirler, bu durum ilacı kesince düzelir. Tek böbreklide gelişen renal stenozda ve iki böbrekli fakat bir böbreği stenozlu olan ve diğeri onu gerektiğinde kompanse edemeyecek kadar fonksiyon bozukluğu gösteren hastalarda da kontrindikedirler.

ADE inhibitörlerinin *teratojenik etkinliği* deney hayvanlarında gösterilmiştir. Gebeliği sırasında bu ilaçları alan kadınlarda yapılan az sayıdaki incelemeler, oligohidramnios, fötusta kafatası kemiklerinde defekt oluştuğunu ve düşük, fötal ölüm, ölü doğum, büyüme geriliği, yenidoğanda hipotansiyon ve neonatal ölüm sıklığının arttığını göstermiştir. Bu nedenle gebelikte mutlak bir gerek yoksa kullanılmamalıdır. Özellikle gebeliğin 2. ve 3. trimestirlerinde kullanılmamaları tavsiye edilir. **Gebelik risk faktörleri** (deyim için bkz. 12. II. Konu) 1. trimestir için C ve 2. ve 3. trimestir için D'dir. Teratojenik etkinlik plasenta kan dolaşımının bozulması ile ilişkili bulunmuştur.

Emziren kadınlar tarafından kullanılmaları süt emen yenidoğanda ve bebeklerde özellikle prematürelerde belirgin hipotansiyona neden olabilir, kan basıncı izlenmelidir.

Kaptopril: İlk bulunan oral ADE inhibitörüdür. Kimyaca peptid–benzeri sentetik bir maddedir (D–3–merkapto–metilpropanolil–l–prolin). Ön-ilaç şeklinde olmayan bir ADE inhibitörüdür.

Mide–barsak kanalından % 70 oranında absorbe edilir; besinler biyoyararlanımını azaltır. ADE 'nin etkinliğindeki ve kan basıncındaki düşme,bu ilacın ağızdan alınışından 15–30 dakika sonra başlar, 60–90 dakikada maksimuma ulaşır; etkisi 6–8 saat sürer. Yaklaşık 2/3 oranında karaciğerde inaktive edilir; değişmemiş kısmı ve metabolitleri böbreklerden itrah edilir ; böbrek yetmezliği etki süresini uzatır. Eliminasyon yarılanma ömrü 1-2 saattir.

Kaptopril hipertansiyon tedavisinde günde 25–100 mg dozunda ağızdan kullanılır; bu doz ikiye veya üçe bölünerek verilir. Bazı hastalarda daha düşük dozla da yeterli sonuç alındığı için başlangıçtaki bir kezlik dozun 6.25 mg olması tavsiye edilir. Gerektiğinde tiazidlerle kombine edilir. Bu ilaçlar kaptopril'in antihipertansif etkisini potansiyalize ederler; kaptopril ise onların hipokalemik etkisini önler. Hipertansiyondan başka konjestif kalp yetmezliği tedavisinde ve diyabetik nefropatinin profilaksi ve tedavisinde de kullanılır. Akut myokard infarktusunda ilk 24 saatte başlanarak ileride ortaya çıkacabilecek kardiyak komplikasyonların önlenmesinde kullanılabilir (bkz. 40. Konu). En sık görülen **özel yan tesirleri** ciltte morbiliform ve makülopapüler döküntüler (yaklaşık % 10 olguda) ve tat duyumsamanın geçici olarak kaybı yani aguzia'dır (yaklaşık % 7 olguda). Tedavi edilenlerin % 1 kadarında günde 1 g'ın üstüne çıkan miktarda bir proteinüri yaptığı saptanmıştır. Seyrek olarak böbrek fonksiyon bozukluğu ve nefrotik sendrom oluşturduğu bildirilmiştir. Daha seyrek olarak nötropeni yapar. Bu renal ve hematolojik yan tesirler D–penisilamin ve metimazol gibi sülfidril grubu içeren ilaçlarınkine benzediğinden onların oluşmasında, kaptopril molekülünün sülfidril grubunun rol oynadığı ileri sürülmüştür. Belirtilen yan tesirler yüksek doz verildiğinde ve böbrek yetmezliği olanlarda daha sık görülür. Kaptopril hiperkalemi oluşturabilir; bu durum ciddi böbrek yetmezliği olanlarda veya potasyum tutucu diüretik alanlarda sorun oluşturacak boyutlara varabilir. Nadiren anjioödem yapabilir; larinkste olduğu takdirde tehlikeli olur. Non–steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, hipotansif etkinliğini azaltırlar.

Enalapril maleat: Kaptoprile göre farklı yapıda ve onun aksine sülfidril grubu içermeyen bir ADE inhibitörüdür. Gerçekte bir ön–ilaçtır; vücütta hidroliz sonucu etil grubunu kaybederek etkin şekli olan enalaprilat'a dönüşür. Ön–ilaç şeklinde verilmesinin nedeni enalaprilatın mide–barsak kanalından iyi absorbe edilmemesidir.

Mide–barsak kanalından yaklaşık % 70 oranında absorbe edilir; besinle birlikte alınması biyoyararlanımını azaltmaz. Karaciğerde aktif şekline dönüşmesinin gerekmesi nedeniyle ADE ve kan basıncı üzerindeki etkisi, tek dozdan sonra, kaptoprilinkinin aksine geç (1–2 saat sonra) başlar; fakat daha uzun (12–16 saat) sürer. Enalaprilat, değişmemiş şekilde böbreklerden itrah edilir; böbrek yetmezliği olgularında birikebilir ve etki süresi uzayabilir. Enalaprilin, enalaprilata dönüşmesi hızlı olur; fakat enalaprilat yavaş elimine edilir (yarılanma ömrü 35 saat).

Enalapril esasansiyel hipertansiyonun ağır olguları yanında, hafif ve orta olgularında da kullanılabilir. Hafif olgularda tek ilaç olarak kullanılışı yeterli olabilir. Ağızdan günde genellikle 20 mg dozunda verilir. Bu bir kezde veya ikiye bölünerek verilebilir. Doz günde 5–40 mg arasında değiştirilebilir. Ağır olgularda tiazidler ile kombine edilir; onların hipokalemi yapıcı etkisini düzeltir. Renovasküler hipertansiyonun cerrahi girişime elverişli olmayan olgularında veya cerrahi girişimden önce kullanılır.

Kaptopril gibi ciltte döküntü, tat kaybı ve proteinüri yapabilir; fakat bu yan tesirlerin enalapril alanlarda daha seyrek olduğu saptanmıştır. Nötropeni yapabilir; alyuvar yapımını azaltabilir. İndikasyonları, kontrindikasyonları ve etkileşmeleri yönünden kaptoprile benzer.

Lizinopril: Doğrudan etki yapar; ön–ilaç değildir. Eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (12-13 saat kadar); fakat **aşağıda yazılı ilaçlarınkine göre kısadır.** Absorpsiyonu besinler tarafından azaltılmaz. Sülfidril grubu içermediği için nefrotik sendrom, agranülositoz ve aguzia gibi yan tesirleri nadiren oluşturur. Hipertansiyon tedavisi için başlangıçta günde 10 mg'lık tez doz halinde ağız yolundan verilir, daha sonra doz 20–40–mg'a kadar artırılabilir. Böbrek yetmezliği olgularında (kreatinin klerensi 30 ml/dak'ın altındaysa) doz yarıya veya 1/4'e düşürülür.

Diğer ADE inhibitörleri: Bunlar yukardaki ilaçlardan sonra çıkan, eliminasyon yarılanma ömrü ve etki süresi onlarınkinden daha uzun olan aşağıdaki listede yazılı ilaçlardır: İndikasyonları kaptopril için belirtilenlerdir. Oral biyoyararlanımlarını artırmak için ön–ilaç şeklinde yapılmışlardır; mide–barsak kanalından absorbe edildikten sonra karaciğerde, daha önce belirtilen etkin şekillerine dönüşürler. Etkilerinin uzun süreli oluşu nedeniyle genellikle **günde tek doz** halinde kullanılırlar. Ancak optimal doz aralığının yukarı kısmındaki dozlarda günlük dozun iki kezde verilmesi tavsiye edilir. Tedaviye alt sınırdaki dozla başlanır, alınan yanıta göre doz, birkaç haftalık aralarla basamaklı olarak artırılır. Diüretiklerle kullanıldıklarında veya yaşlılarda ya da böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlarda dozun yarısı kullanılır. Günlük antihipertansif dozları aşağıda gösterilmiştir :

İlaç	Günlük doz (mg)*	İlaç	Günlük doz (mg)*
Benazepril	10–20	Moeksipril	7.5–30
		Perindopril arginin	5–10
Fosinopril	10–40	Perindopril erbumin	4–8
Imidapril	5–10	Ramipril	1.25–10
Kinapril	10–40	Silazapril	1–5
Lizinopril	2.5–20	Trandolapril	0.5–4

* Diüretikle kullanıldığında dozlam yazılanın genellikle yarısı kadardır.

Farmakolojik etki profilleri nitelik bakımından enalaprilinkine benzer. Spesifik yan tesirleri de onunkine benzer. Günde bir kez alınarak etkili olmaları bu ilaçların ilk çıkan **daha kısa etkili ADE inhibitörlerine karşı üstünlüğünü** teşkil eder.

ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Ağızdan alınabilen **peptid yapılı olmayan** anjiotensin reseptör blokörleri hipertansiyon tedavisine 1990'ların başında girmiştir. Halen yedi ilaç klinik kullanıma girmiş ve bunlardan hepsi de (eprosartan, irbesartan, kandesartan, losartan, olmesartan, telmisartan ve valsartan) Türkiye'de pazarlanmıştır. ADE'ye paralel olarak vücutta anjiotensin I'i anjiotensin II'ye dönüştüren düşük etkili de olsa başka enzimlerin bulunuşu nedeniyle, ADE inhibitörlerinin, renin–anjiotensin sistemine özgüllüğü ve etkinliği tam değildir; bu nedenle ADE inhibisyonu anjiotensin üretimini sıfırlamaz. Sistemi, özgül olarak daha fazla bloke eden ilaçların bulunması yönündeki çabalar anjiotensin reseptör blokörlerinin geliştirilmesine yol açmıştır.

Anjiotensin (AII)'nin kardiyovasküler ve diğer yapılardaki etkisine aracılık eden başlıca 2 tür reseptörü vardır (bkz. 88.I. Konu). Kardiyovasküler sistemdeki ve diğer birçok etkilerine AT_1 reseptörler aracılık eder. Bu arada AII'nin kalp ile damar dokusunda hipertrofi yapıcı etkinlikleri tamamiyle veya esas olarak bu tür reseptörler aracılığı ile oluşur. Bunlar kalp, damar düz kası, böbrek glomerülleri ve tubulusları, adrenal korteks, trombositler, adipositler ve plasentada bulunur. Halen tedavide kullanılan anjiotensin reseptör blokörleri **AT_1 reseptörlerin selektif antagonistleri**dir. Anjiotensinle yarışmaya girerek onun reseptöre bağlanmasını ve dolayısıyla etkilerini terapötik konsantrasyon aralığında yarışmalı (kompetitif) şekilde antagonize ederler. ADE inhibitörlerinin aksine, endojen bradikinin ve diğer kinin peptidlerin yıkımını inhibe etmezler, düzeylerinde veya etkilerinde belirgin bir artma yapmazlar. Bu nedenle öksürük ve anjioödem yapma olasılıkları ADEİ'lerinkinden düşüktür.

Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve diyabetik nefropatide ADE inhibitörleri kadar etkilidirler; bunlar ve diğer indikasyonlarda onların alternatifidirler. Böbrek kan akımını artırırlar ve ADE inhibitörleri gibi diyabetik nefropati ve kronik böbrek yetmezliğindeki proteinüriyi azaltırlar. Tedavi edilmeyen hipertansiyonlu hastalarda gelişen sol ventrikül hipertrofisinin gelişmesini önledikleri veya azalttıkları gösterilmiştir.

Terapötik etkililikleri ve farmakolojik etkileri bakımından ADE inhibitörleri ile anjiotensin reseptör blokörleri arasında (sonuncuların, olası uzun süredeki etkilerinin henüz yeterince incelenmemiş olması dışında) pek fark yoktur. Ancak yan tesir profilleri bakımından önemli fark vardır. Şöyle ki reseptör blokörlerinin **yan tesirleri,** ADE inhibitörlerininkine göre daha azdır ve bazı denemelerde plasebo verilendeki eşit veya yakın bulunmuştur. ADE inhibitörlerinin sınıfa–özel sayılan **kuru öksürük ve anjiyoödem** gibi yan tesirleri, anjiotensin reseptör blokörleri ile **çok daha seyrek** olarak ortaya çıkar. ADE inhibitörleri ile öksürük ve anjiyoödem oluşan hastaların anjiotensin reseptör blokörlerine geçtikleri zaman bu olaylar pek meydana gelmez. Döküntü ve kaşınma, nöropsikiyatrik bozukluklar (uykusuzluk, depresyon, konfüzyon, kabus ve ajitasyon gibi), hiperglisemi ve karaciğer işlev bozukluğu seyrek de olsa bildirilmiştir. Bazen hiperkalemi yapabilirler.

Gebelikte kullanılmaları ADE inhibitörleri için belirtilen aynı zararlı tesirleri yapabilir. Gebeliğin 2. ve 3. trimestirlerinde gebeye olan yararlarının fötustaki potansiyel risklerine ağır basması dışında kullanılmaları tavsiye edilmez. Bu iki trimestir için **gebelik risk faktörleri,** ADE inhibitörlerininki gibidir (bkz. s. 387).

Kanda renin düzeyini ve ayrıca, ADE inhibitörlerinden farklı olarak anjiotensin düzeyini yükseltirler; bunun

TABLO 38.2

Anjiotensin reseptör blokörü ilaçların farmakokinetik özellikleri ve dozları[1]

İlaç	Biyoyararlanım (%)	Besinle etkilenme	Ön –ilaç	Eliminasyon yolu	Yarılanma ömrü (saat)	Günlük doz (mg)
Losartan	33	Hayır	Evet	B, K	6–9	50–100
Valsartan	25	Evet (%40)	Hayır	K, B	9	80–320
İrbesartan	70	Hayır	Hayır	K, B	11–15	150–300
Kandesartan sileksetil	15	Hayır	Evet	B, K	3–11	4–32
Olmesartan medoksomil	26	Hayır	Evet	B	13	20-40
Telmisartan	43	Hayır	Hayır	K	24	40–80
Eprosartan	15	Evet (%25)	Hayır	K	5–7	400–800

1. Burnier ve Brunner, 2000'den yararlanılarak hazırlanmıştır. Besinle etkilenenlerin yanındaki sayı, absorpsiyonun yüzde kaç azaltıldığını gösterir. B: böbrek, K: karaciğer (safraya itrah); harfler önem derecesine göre sıralanmıştır.

nedeni böbrekte renin salgılayan hücreler üzerinde anjiotensinin AT_1 reseptörler aracılığı ile yaptığı baskıyı (feedback inhibisyonu) ortadan kaldırmalarıdır. Ancak, kesilmeleri sırasında rebound hipertansiyon halen bildirilmemiştir; bu durum, AT_1 reseptörlerine sıkı bağlanmaları ve onlardan ilaç kesilince yavaş ayrılmaları ile açıklanmaktadır.

Klinik denemelerde antihipertansif etkilerinin, kalsiyum kanal blokörleri, beta–blokörler ve diüretiklerinkine yaklaşık olarak eşit derece olduğu saptanmıştır. Anjiotensin reseptör blokörleri ile tedavi sırasında renin–anjiotensin sistemi bloke olduğu için **kan basıncı sodyuma fazla bağımlı** hale gelmiştir. Bu nedenle kanda sodyum düzeyinin düşük olması veya düşük sodyum diyeti, antihipertansif etkinliklerini artırır. Bundan dolayı diüretiklerle, sık olarak, kombine edilerek kullanılırlar. Kendilerinin de tek başına verildiklerinde **natriüretik ve diüretik** etkisi vardır. Kombinasyonla kan basıncı düşmesi ilaçlar tek başına verildiğinden daha fazla olur. Çoğunun düşük doz hidroklorotiazid (12.5, 20 veya 25 mg) ile kombine preparatı çıkarılmıştır.

Anjiotensin reseptör blokörlerinin, ADE inhibitörlerinin aksine, tedavinin ilk 1–2 günü ve özellikle diüretik almakta olan hastalarda aşırı kan basıncı düşmesi yapma olasılıkları düşüktür. Bu durum, etkilerinin ADE inhibitörlerine göre geç başlaması ile açıklanmaktadır.

Anjiotensin reseptör blokörleri halen **hipertansiyon tedavisinde** kullanılırlar. Kandesartan ve valsartan **konjestif kalp yetmezliği** tedavisinde yeterince denenmiş ve indikasyon almıştır. Valsartan sol ventrikül sistolik disfonksiyonu veya yetmezliği gelişen myokard infarktusunun tedavisinde de kullanılır. Diyabetik nefropatide böbreği koruyabilirler; bu indikasyonda halen losartan ve irbesartan yeterince denenmiş ve onaylanmıştır. ADE inhibitörü ilaçların öksürük yaptığı hastalarda onlar yerine kullanılabilirler. Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde ADE inhibitörleriyle kombine kullanılabilirler. Gebelerde ve emzirenlerde kontrindikedirler. ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, bu ilaçlar da renal arter stenozu (özellikle iki taraflı) veya yaygın böbrek–içi stenozu olan hastalara verilerlerse akut böbrek yetmezliği yaparlar; kullanılmamalıdırlar.

Çeşitli anjiotensin reseptör blokörleri arasında farmakolojik etkilerden çok, **farmakokinetik özellikleri bakımından fark** vardır.

Aşağıda, ilk çıkan anjiotensin reseptör blokörü olan losartana kısaca değinilmiş ve diğer ilaçların başlıca özellikleri losartanla karşılaştırılmalı olarak Tablo 38.4'te gösterilmiştir. Hepsi de uzun etkilidir ve günde bir kez verilir.

Losartan: Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir ve karaciğerde **aktif bir metabolit olan Exp 3174** maddesine dönüşür. Absorpsiyonu besinle birlikte alandığmda azalmaz. Diğer anjiotensin reseptör blokörleri gibi plasma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%99) ve diyaliz uygulananlarda diyalizata pek geçmez. Eliminasyon yarılanma ömrü benzeri diğer ilaçlarınkinden kısadır (6–9 saat). Böbrekten salgılanmak ve karaciğerden safraya itrah suretiyle elimine edilir. Ürik asid itrahını azalttığı için hiperürisemi yapabilir. Hem hipertansif ve hem de normotansif hastalarda, arteriyel kan basıncını, tedavinin başlangıcında, varolan anjiotensin etkinliğinin büyüklüğü ile orantılı bir derecede düşürür. ADE inhibitörlerinin aksine, bradikininler veya nörokininler gibi vazodilatör kinin peptidlerle etkileşmez. Kanda renin ve anjiyotensin düzeyini belirgin şekilde yükseltir. Günde 1 kez başlangıçta 50 mg verilir; sonra birkaç hafta içinde 100 mg'a çıkartılır. İntravasküler hacim deplesyonu olanlarda veya 75 yaşın yukarısındakilerde başlangıç dozu 25 mg'dır.

Başlıca yan tesirleri, sersemlik, semptomatik hipotansiyon (özellikle diüretik almakta olduğu için hipovolemi gelişmiş hastalarda) ve tad duyusunda bozulmadır. Losartan diğer anjiotensin reseptör blokörleri gibi seyrek de olsa hiperkalemi ve anjiyoödem yapabilir. Gebelikte ve bilateral renal arter stenozunda kontrindikedir. Tek böbreği olanlarda da renal arter stenozu, kontrindikasyon nedenidir.

Valsartan, irbesartan, kandesartan sileksetil, telmisartan, olmesartan medoksomil ve eprosartan: Losartan benzeri daha yeni ilaçlardır. Farmakolojik özellikleri losartanınkilere benzer; onun gibi anjiotensin AT_1 reseptörlerini selektif olarak bloke ederler. Bazı özellikleri Tablo 38.2'te gösterilmiştir.

Renin inhibitörleri

Çeşitli kimyasal maddeler renini inhibe ederek anjiotensinojen ve dolayısıyla anjiotensin üretimini azaltırlar (bkz. 88. Konu). Bunlardan aliskiren antihipertansif ilaç olarak geliştirilmiş ve klinik kullanıma son zamanlarda girmiştir. Etki mekanizması dışında farmakolojik etki profili ana hatlarıyla yukarıda açıklanan iki anjiotensin antagonisti ilaç alt-grubununkine benzer.

Aliskiren tek başına veya diğer antihipertansif ilaçlarla kombine edilerek hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Diüretiklerle kombine edilirken yukarıda diğer anjiotensin antagonistleri için belirtilen ihtiyat önlemlerine uyulması gerekir. Böbrek yetmezliği olanlarda hiperkalemi yapabilir, plazma potasyum düzeyi izlenmelidir. Diyabetlilerde ve kalp yetmezliği olgularında böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Gebeler tarafından kullanıldığında anjiotensin antagonistleri gibi neonatal morbidite ve mortaliteyi artırır. Gebelerde ve emzirenlerde kontrindikedir. Ağız yolundan günde bir kez 150 mg dozunda kullanılır, gerekirse 300 mg'a çıkılır. Sık görülen yan tesiri diyaredir. Seyrek olarak ciltte döküntü, anemi, anjioödem ve periferik ödem ve hiperkalemi yapabilir.

III. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Elektriksel olarak uyarılabilen (eksitabl) hücrelerin uyarılmasını izleyen depolarizasyon sırasında ekstrasellüler kalsiyum iyonları hücre membranı içinde yerleşmiş **voltaja bağımlı** ("voltajla çalıştırılan"/"voltage gated"*) **yavaş kalsiyum kanallarının** açılması sonucu hücre içine girer ve myokard depolarizasyonunun yavaş fazına katkıda bulunur. Kalsiyumun **eksitasyon–depolarizasyon kenetine** ("excitation-depolarization coupling") katkısı düz kas hücrelerinde ve kalbin nodal hücrelerinde, diğer eksitabl hücrelerde olduğundan daha fazladır (bkz. 41. Konu). Ayrıca, kalsiyum iyonları gerek kalp kası (myokard) ve gerekse damar düz kas hücrelerinde **eksitasyon–kontraksiyon kenetini** oluştururlar. Çizgili kaslarda ise eksitasyona bağlı intrasellüler Ca^{2+} düzeyi artması kas hücresi membranındaki kanallardan giren kalsiyuma değil, hücre içinde sarkoplazmik retikulumdan salıverilene bağlı olduğu için kalsiyum kanal blokörü ilaçların, çizgili kas kasılması ve tonusu üzerinde bir etkisi yoktur. Kalsiyum kanallarının fizyolojik ve farmakolojik özelliklerine 40. Konuda değinilmiştir.

Kalsiyum kanal blokörleri, sitoplazma membranındaki voltaja–bağımlı kalsiyum kanal proteini veya oligomerik kompleksi üzerindeki özel bağlanma yerleri olan, kendilerine özgü reseptörlere yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak Ca^{2+} girişini (konduktansını) azaltırlar. Bu etkiler damar düz kası ve kalp hücreleri düzeyinde oluşur. Bunun sonucu olarak damarları gevşetirler ve myokardı ve diğer kalp hücrelerini deprese edebilirler.

Kalsiyum kanal blokörlerinin halen kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılanları, **yapıca farklı üç alt-gruba ayrılırlar: (i) Dihidropiridin (DHP) türevleri** (nifedipin, amlodipin ve diğer ilaçlar gibi), **(ii) Fenilalkilamin türevleri** (verapamil ve gallopamil gibi), **(iii) Benzotiazepin türevleri** (diltiazem gibi). Sayılan ilaçlar **kalsiyum kanallarının L tipine** yüksek afinite gösterirler ve L tipi kanalın, kanalı içeren ana alt–biriminde (alfa–1 alt–birimi), yapıca farklı bu **üç grup ilaç için ayrı bağlanma yerleri** bulunur ve bu bağlanma yerleri kendi aralarında ve kendileri ile kalsiyum kanalı arasında allosterik etkileşme gösterirler (bkz. Şekil 40.6). Bu alt gruptaki ilaçların **damar–dışı düz kas hücrelerinin** kalsiyum kanallarına afiniteleri ve bunlar üzerindeki etkinliği düşüktür.

DHP türevi blokörlerle yukarıda belirtilen diğer iki grup ilaç arasında, **farmakolojik etki profili bakımından fark** vardır. Bu farklılık damar düz kaslarındaki ve kalp kasındaki etki güçleri arasındaki farka dayanır. Şöyle ki DHP türevleri vazoselektif'tirler; damarları gevşeten doz ve konsantrasyonlarda kalp kası ve diğer kalp hücreleri üzerinde genellikle belirgin bir depresan etki yapmazlar. Fenilalkilamin türevleri ve benzotiazepin türevleri vazodilatör etki yapan doz düzeylerinde kalpte myokard hücreleri ve özellikle nodal hücreler üzerinde belirgin depresyon yaparlar; fenilalkilamin türevlerinin kardiyak depresan etkileri, benzotiazepin türevlerine göre daha belirgindir. Damar yataklarının kalsiyum kanal blokörlerine duyarlığı **bölgesel ve segmental fark** gösterir. Vazoselektif etki gösteren DHP türevi ilaçlar arasında vazoselektifliğin derecesi bakımından fark vardır; bu grubun ilk bulunan üyesi olan nifedipin diğerlerine göre daha az ve daha yeni ilaçlar olan **amlodipin, felodipin, lasidipin** ve **lerkanidipin** en fazla vazoselektiflik gösteren ilaçlardır.

Vazoselektifliğin derecesi çeşitli in vitro test preparatlarında kantitatif olarak belirlenebilir; bunun için sık kullanılan bir preparat çifti, izole portal ven ve izole kalp papiler kası preparatlarıdır. Bir ilacın bu iki preparatta K^+ ile veya elektriksel alan stimülasyonu ile oluşturulan kasılmaları gevşetici etkisine ait ortanca etkin molar konsantrasyon (EC_{50}) değerleri arasındaki fark ne kadar fazla ise vazoselektiflik o kadar fazladır. Çeşitli kalsiyum kanal blokörü ilaç gruplarının temel kardiyovasküler etkiler bakımından karşılaştırılması Tablo 38.3'te gösterilmiştir.

Kalsiyum kanal blokörlerinin damar genişletici etkisi **arteriyollerde belirgindir;** venüller üzerindeki gevşetici etkileri önemsiz derecededir. Hipertansiyon ne kadar ağırsa bu ilaçların vazodilatör etkileri o kadar fazla belirgin olur. Arteriyel kan basıncını düşürmelerine karşın böbrek ve serebral kan akımında azalma yapmazlar. Böbrekte GFH'de yaptıkları belirgin artmanın **aferent arteriyolü** eferent arteriyole göre daha fazla genişletmelerine bağlı olması olasıdır. Vazodilator etkilerinde kısmen damar endotelinden nitrik oksid (NO) salıverilmesini artırmaları rol oynayabilir. Kalpte de NO üretimini artırdıkları gösterilmiştir. Nifedipin ve diğer bazı dihidropiridin türevleri **zayıf natriüretik** ve **diüretik etki de** gösterirler (bkz. 11. Baskı, s.369). Bu etki klinik bakımdan önemli olacak kadar belirgin değildir.

Kalsiyum kanal blokörü ilaçlar, **hafif ve orta derecedeki esansiyel hipertansiyonun tedavisinde tek ilaç olarak kullanılabilirler.** Düşük reninli, plazma Ca^{2+} düzeyi düşük ve tuza duyarlı esansiyel hipertansiyonlularda, diğerlerine göre daha fazla etkili olabilirler. Düşük renin düzeyinin sık görüldüğü yaşlı hastalardaki ve siyahlardaki hipertansiyonda, görece fazla başarılı olurlar. Yaşlılarda daha sık görülen izole sistolik hipertansiyonda da yararlıdırlar. Kalp ile ilgili bir durumu olmayan **komplikasyonsuz olgularda,** vazoselektif olmaları nedeniyle DHP türevi

* "voltage - gated" terimi "voltajla açılıp kapanan" şeklinde de çevrilebilir. Yukarıdaki deyim "voltage - operated"in karşılığıdır.

TABLO 38.3

Vazoselektif dihidropiridin türevi kalsiyum antagonistleri ile diğer kalsiyum antagonistlerinin temel kardiyovasküler etkileri bakımından genel karşılaştırılması[1]

Parametre	Dihidropiridin türevleri[2]	Diltiazem	Verapamil
Vazoselektivite	+++	+	0
Antianginal etkinlik	+++	+++	+++
Sistemik vazodilatör etki	++	+	+
Myokard depresyonu (negatif inotrop etki)	0,+	+	+++
A–V iletimi yavaşlatma (P–R uzaması)	0	+	++
Damar–dışı düz kas gevşetici etki (konstipasyon gibi)	0	+	+++

1. 0, etkinin olmadığını, +++, en fazla olduğunu gösterir. 2. Vazoselektiflik bakımından üyeler arasında pek fark yoktur.

2. Tetrolol türevi olan mibefradil de vazoselektiftir, ancak verapamil gibi kalp hızını azaltır, fakat onun aksine negatif inotrop etki yapmaz.

ilaçlar, diğer iki alt-gruptakilere tercih edilir. Angina veya belirli taşiaritmileri (kronik atriyum fibrilasyonu veya paroksismal supraventriküler taşikardi nöbetleri gibi) olan hipertansiyonlularda ise verapamil ve diltiazem tercih edilir.

DHP türevlerinin **antianginal etkinliği** diğer iki gruptaki ilaçlarınki ile kıyaslanabilir derecededir, ancak **antiaritmik etkinlik** göstermezler. Nifedipin ve diğer DHP türevleri ağır hipertansiyon tedavisinde de yararlıdırlar. Vazoselektif ilaçlar pülmoner arter basıncını ve veç basıncını düşürürler; bu nedenle primer pülmoner hipertansiyonun tedavisi için de kullanılırlar. Trombosit agregasyonunu hafif derecede de olsa inhibe ederler; ancak **antiagregant ilaç olarak** kullanılmazlar.

Kombine kullanılmaları: Kalsiyum kanal blokörlerinin hepsi hipertansiyon tedavisinde, diüretikler veya anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ya da anjiotensin reseptör blokörleri (ARB'ler) ile birlikte kullanılabilirler; verapamil dışındaki ilaçlar beta–blokörlerle de birlikte kullanılabilirler. Kardiyak depresan etkisi belirgin olan verapamil'in beta–blokörlerle kombinasyonu özel durumlar dışında tavsiye edilmez (bkz. 40. Konu). Sayılan ilaçlar arasında aditif etkileşme vardır; kombinasyon, bileşenlerin tek başına yapacakları antihipertansif etkiden daha fazlasını yapar. Ancak bu fazlalık diüretik ilaçla olan kombinasyonda diğerlerindeki kadar büyük olmaz. Amlodipinle bir statin türevi ilacı (**atorvastatin** gibi) sabit kombinasyon halinde içeren preparatlar da pazarlanmaya başlanmıştır (Caduet tablet gibi). Ayrıca amlodipinin anjiotensin reseptör blokörü **valsartan**la sabit kombinasyonu pazarlanmıştır. Bunlar hipertansiyonda kullanılırlar. Sonuçları, son yıllarda yayımlanan ACCOMPLISH denemesinde (Jamerson ve diğ., 2008) benazepril + amlodipin kombinasyonu ile benazepril + hidroklorotiazid kombinasyonu, kardiyovasküler olay riski yüksek olan toplam 11.506 hipertansiyonlu hastada karşılaştırılmış ve *kardiyovasküler olay insidensini* (kardiyovasküler ölüm, fatal-olmayan myokard infarktusu ve inme, koroner revaskülarizasyon yapılması [örneğin baypas ameliyatı], stabil-olmayan angina gibi) amlodipin + benazepril kombinasyonu, diğer kombinasyona göre %19.6 oranında daha fazla azaltmıştır. ADE inhibitörü + amlodipin kombinasyonunun laboratuvar hayvanlarında aterosklerotik lezyonların ilerlemesini yavaşlattığı da gösterilmiştir.

Diğer antihipertansif ilaçlarla kıyaslama: Kalsiyum kanal blokörlerinin antihipertansif olarak klinik etkililiği diüretiklerinkine, beta-blokörlerin ve anjiotensin antagonistlerininkine yaklaşık olarak eşittir. Diüretiklerin ve beta–blokörlerin aksine kalp, beyin ve böbrek kan akımını ve diğer yerlerdeki doku perfüzyonunu azaltmazlar; onların aksine karbonhidrat ve lipid metabolizmasını olumsuz yönde etkilemezler; hatta lipid metabolizması üzerinde olumlu etki yapabilirler. Sempatolitik ilaçlara göre daha seyrek ve daha az ortostatik hipotansiyon yaparlar. Ekzersize toleransı azaltmazlar. Dihidropiridin türevleri kalp debisini artırırlar; verapamil ve diltiazem genellikle belirgin bir değişme yapmazlar. Nifedipin ve diğer vazoselektif dihidropiridinler hipertansiyonlu hastalarda sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında düzelme yapabilirler.

Kalsiyum kanal blökörleri ile tedavi edilen hipertansiyonlu hastalarda myokard infarktusu riskinin, bu ilaçlarla tedavi edilen akut koroner sendromlu hastalarda mortalitenin ve diyabetli hastalarda konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve myokard infarktusu riskinin arttığı ileri sürülmüştür. Ancak daha sonra (1994-2002) yapılan ALLHAT Denemesinde incelenen amlodipinin, klortalidon (diüretik) veya lizinoprile (ADE inhibitörü) kıyasla, ölümle sonuçlanan koroner kalp hastalığı ve non-fatal myokard infarktusu riskini artırmadığı görülmüştür. Ancak 6 yıllık KKY riski amlodipin alanlarda daha yüksek bulunmuştur (klortalidon alanlarda %7.7, amlodipin alanlarda %10.2). Beş yıl sonunda amlodipin alan grupta sistolik kan basıncı lizinopril alanlardakine göre 2 mm Hg ve klortalidon alanlardakine göre 0.8 mm Hg yüksek bulunmuştur; diyastolik kan basıncı ise kalsiyum kanal blokörü alan grupta en düşük olmuştur. Uzun etkili dihidropiridinler, verapamil ve diltiazem, diyabetik nefropatililerde, proteinüriyi azaltıcı etki gösterirler; ancak bu bakımdan klinik etkililikleri, ADE inhibitörleri ve ARB'ler gibi anjiotensin antagonistlerininki

kadar fazla değildir. Hipertansiyona bağlı olarak sol ventrikülde hipertrofi ve diyastolik disfonksiyon gelişmesi riskini kalsiyum kanal blokörleri ADE inhibitörleri veya ARB'ler kadar olmasa bile azaltırlar.

Çok merkezli İnfarktus-sonrası Diltiazem Denemesinde (1988) hastaların sistolik ventrikül işlev bozukluğu bulunan alt-grubunda diltiazem mortaliteyi azaltmıştır. Ancak denemenin bu kısmı yöntem bakımından hatalı bulunmuştur. Dihidropiridin türevi ilaçların, infarktus geçirmiş hastalarda kullanıldıklarında mortaliteyi azaltmadıkları görülmüştür.

İlacın kesilmesi: İskemik kalp hastalığı olan hastalarda uzun süreli tedaviden sonra kalsiyum antagonisti ilacın birden kesilmesinin bazı hastalarda ağır iskemik nöbete, hatta akut myokard infarktusuna neden olabildiği bildirilmiştir. Diğer bazı incelemeler ise böyle bir ilaç kesilmesi sendromunun olmadığını göstermiştir. Ancak, ilaç kesilmesinin insan damarlarında noradrenaline veya K^+ ile depolarizasyona karşı vasküler reaktiviteyi artırdığı deneysel olarak kanıtlanmıştır. Bu reaksiyonun hastaların ancak bir kısmında gözlenmiş olmasına karşın, kronik tedaviden sonra ilaç kesmek gerekirse, özellikle anginalı hastalarda dozu giderek azaltmak suretiyle kesmek uygun olur.

A. DİHİDROPİRİDİN (DHP) TÜREVİ VAZOSELEKTİF İLAÇLAR

Bu grup ilaçların klinik kullanıma ilk gireni **nifedipin**dir. DHP türevi ilaçların prototipi olarak kabul edilir. Daha sonra çıkan ve **ikinci kuşak kalsiyum antagonistleri** de denilen **amlodipin, felodipin, lasidipin, nikardipin, isradipin** ve **lerkanidipin,** nifedipine oranla daha fazla vazoselektif ve çok daha uzun etkilidir; genellikle günde 1 kez kullanılırlar ve nifedipine tercih edilirler.

Dihidropiridin türevi vazoselektif kalsiyum kanal blokörlerinin **başlıca indikasyonları** hipertansiyon ve/veya stabil anginadır; ağız yolundan kullanılırlar. Antianginal ilaç olarak kullanılışlarına 40. Konuda değinilmiştir. Dihidropiridin türevi ilaçların koroner dilatörü olarak akut myokard infarktusunun tedavisinde yeri yoktur; bu durumda kullanıldıkları zaman sağkalımı uzatmazlar. Nimodipin, bu iki durumda değil, özel bir indikasyonda intravenöz olarak kullanılır (Tablo 38.4 ve 39. Konu).

TABLO 38.4

Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin başlıca indikasyonları[1]

İlaçl	Hipertansiyon	Stabil angina
Amplodipin	+	+
Felodipin	+	+
İsradipin	+	–
Lasidipin	+	–
Lerkanidipin	+	–
Nikardipin	+	+
Nifedipin	+	+
Nizoldipin	+	+

1. Nimodipin yukarıdaki iki indikasyonda kullanılmaz. Serebral arter anevrizmaların yırtılmasının ardından beyinde bölgesel olarak oluşan iskemik nörolojik bozuklukların önlenmesi ve oluşmuşsa tedavisi için kullanılır. Nifedipin Raynaud sendromunun tedavisi için de kullanılır (bkz. 39. Konu).

Nifedipin: Kan basıncını çabuk düşüren **kısa etkili** bir ilaçtır. Bu özelliği nedeniyle, yinelenen dozlarda verildiğinde kan basıncında belirgin flüktüasyonlar ve buna bağlı refleks kalp stimülasyonu yapar. Bu nedenle nifedipin ve kısa etki süreli birinci kuşak kalsiyum kanal blokörlerinin hemen-salan (hızlı salımlı) farmasötik şekilleri hipertansiyon tedavisinde tercih edilmez. Bu şekildeki nifedipinle infarktus geçirmiş hastalarda yapılan uzun süreli incelemeler, böyle bir uygulamanın mortaliteyi kontrol grubuna göre artırdığını göstermiştir. Bu olumsuz durumun kan basıncında sık olarak meydana gelen flüktüasyonlara eşlik eden refleks sempatoadrenal stimülasyona bağlı olduğu sanılmaktadır. *Modifiye* (diğer adıyla uzatılmış veya yavaş) *salımlı nifedipin tabletleri* veya uzun etki süreli amlodipin ve benzeri ilaçlarla böyle bir olumsuzluk olasılığı düşüktür. Bunlar verildiğinde kan basıncı yavaş düştüğü için refleks sempatoadrenal stimülasyon azalır. Belirtilen durum nedeniyle nifedipin ve diğer kısa etkili dihidropiridin türevi ilaçların (modifiye-salımlı şekilleri hariç) hipertansiyon tedavisinde önemi ve kullanılışı azalmıştır.

Nifedipin, oral verilişten sonra mide–barsak kanalından **çabuk ve tama yakın bir derecede absorbe edilir.** Sublingual verilişten sonra daha hızlı absorbe edildiği ileri sürülmüşse de ağız boşlığından hızlı absorbe edilmediği saptanmıştır. Mide–barsak kanalından absorpsiyondan sonra karaciğerden ilk–geçişteki eliminasyonu, fazla olmaz ve sistemik biyoyararlanım yaklaşık %65'tir. Esas olarak, karaciğerde polar metabolitlere dönüştürülmek suretiyle inaktive edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir.

Modifiye–salımlı tablet şeklindeki nifedipin 20 mg günde bir kez veya preparatına göre 10 mg günde 2 kez verilir. Gerekirse günlük doz 40 mg'a kadar artırılabilir. Kan basıncının aşırı yükseldiği acil durumlarda kan basıncını hızlı düşürmek için nifedipin'in hızlı salımlı şekli 10–20 mg dozunda çiğnenip yutulmak suretiyle kullanılabilir.

Nifedipinin görece **sık görülen yan tesirleri,** başağrısı, palpitasyon, yüzde ve bacaklarda cilt damarlarının vazodilatasyonuna bağlı olarak yanma duyumsama baş ağrısı, kesiklik burun tıkanıklığı ve yüz kızarması ve ayak bileği ödemidir. Uzun süre kullanıldığında **diş etlerinde hiperplazi** yapabilir. Ayrıca hafif hiperkalemi yapabilir. Daha seyrek olarak başdönmesi, ağız kuruluğu, bacak krampı, bulantı ve sporadik ventriküler prematür atış yapabilir. Ciltte vazodilatasyona bağlı yan tesirler ve baş dönmesi nifedipinin modifiye-salan şekilleri veya amlodipin ve benzeri uzun etkili ilaçlarla daha az belirgin olur; bu, vazodilatasyon ve kan basıncı düşmesinin bu durumda daha yavaş gelişmesine bağlıdır. Nifedipin, postüral hipotansiyon ve nadiren ürtiker oluşturabilir. Uzun süreli tedavi sırasında bu yan tesirlerin çoğu kendiliğinden ortadan kalkabilir veya azalır. Ventrikül disfonksiyonu olan olgularda konjestif kalp yetmezliğini belirgin hale getirebilir. Nadiren hiperprolaktinemi ve jinekomasti yapabilir. Aşırı sodyum kısıtlanmasının kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi

TABLO 38.5

Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin hipertansiyon tedavisi için dozlamları[1]

İlaçlar	Dozlam (mg/gün)
Uzun etkililer	
Amplodipin	5–10 mg qd
Lasidipin	2–6 mg qd
Lerkanidipin	10–20 mg qd
Felodipin	5–10 mg qd
Kısa etkililer[2]	
Nifedipin (modifiye salımlı)	20-40 mg qd, bid
İsradipin (modifiye salımlı)	2.5–5 mg bid
Nikardipin	20–40 mg tid
Nisoldipin	10–40 mg qd
Nitrendipin	20 mg qd veya 10 mg bid

1. Doz aralığının alt sınırındaki dozla başlanır; genellikle 2–4 haftalık uygulamadan sonra gerekirse artırılır. İlk doz veya günlük tek doz sabahleyin alınır. Yaşlılarda genellikle, belirtilen dozun yarısı ile başlanması tavsiye edilir. 2. Kısa etkili kalsiyum kanal blokörleri (modifiye–salan şekilleri hariç) hipertansiyon tedavisinde artık tavsiye edilmemektedir. *Kısaltmalar:* qd: günde bir kez, bid: günde 2 kez, tid: günde 3 kez

edilen hipertansiyonlularda kan basıncını bazen paradoksik olarak artırabildiği bildirilmiştir.

Ayak bileği ödemi, uzun süre ayakta kalındığında doğal olarak gelişen yerçekimi ("gravitational") ödemine benzer; bu olay DHP türevi ilaçların *sınıfa özel* bir yan tesiridir. Bu ilaçlar genellikle su ve tuz tutulması yapmadıkları için onunla ilişkili değildir. Olasılıkla, ilacın dolaysız etkisiyle yaptığı prekapiler damar (arteriyol) genişlemesine ve refleks olarak postkapiler damar (venül) büzülmesi sonucu kapiler-içi basıncın bacakların alt kısmında yerçekiminin de katkısıyla fazla artmasına bağlı olabilir.

Nifedipin ve diğer dihidropiridin türevleri, kalp glikozidleri, beta–blokörler, diüretikler, antikoagülanlar ve nitratlar dahil, diğer ilaçlarla klinik önemi olan bir etkileşme göstermez.

Diğer kısa etkili dihidropiridinler

Kısa etki süreli kalsiyum kanal blokörlerinden **isradipin** sadece hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Yan tesirleri nifedipininkilere benzer. Nikardipin, nitrendipin ve nizoldipin hem hipertansiyon ve hem de stabil angina tedavisinde kullanılır. İsradipin dahil bu ilaçların yan tesirleri esas olarak nifedipininkilere benzer. Dihidropiridin türevlerinin hipertansiyon tedavisi için kullanılan dozları Tablo 38.5'de gösterilmiştir.

Nikardipin: Myokard üzerindeki depresan etkisi nifedipininkinden düşüktür. Nifedipine göre daha vazoselektiftir. Nifedipin koroner kalp hastalığında sol ventrikülün kontraktilitesini ve diyastolde gevşemesini azaltabildiği halde nikardipin'in böyle bir etki göstermediği bildirilmiştir. Bu özellik nikardipine konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda üstünlük sağlayabilir. Kalbin iletim sistemi ve elektrofizyolojik parametreleri üzerinde belirgin bir depresan etkisi yoktur. Tedavinin başlangıcında kalp hızını artırabilir; fakat zamanla bu etkisi ortadan kalkar.

Oral alınışından sonra karaciğerde önemli ölçüde presistemik eliminasyona uğrar. Eliminasyon yarılanma ömrü 1–2 saattir. Böbrek hastalarında eliminasyon hızı pek değişmez. Karaciğer fonksiyon yetmezliği olanlarda eliminasyonun yavaşlaması olasıdır.

Stabil anginada ağızdan günde 3 kez 20 mg dozunda verilir. Gerekirse bir kezlik doz 40 mg'a kadar artırılabilir. Başlıca yan tesirleri esas itibarıyla vazodilatasyona bağlı olan yüz kızarması (flushing), palpitasyon, başağrısı, ayak bileği ödemi ve bacaklarda sıcaklıktır; bunlar doza bağımlıdırlar, genellikle tedavinin başlangıcında belirgindirler ve zamanla kaybolabilirler.

Nitrendipin: Farmakolojik etki kalıbı nifedipin'inkine benzer. Onun gibi kalpte hafif refleks stimülasyona ve hiperdinamik dolaşıma neden olabilir. Ancak eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 15 (10–20) saat kadardır ve nifedipin ve nikardipin'inkinden daha uzundur. Bu nedenle etkisi onlarınkinden uzun sürer. Diğer dihidropiridin türevleri gibi karaciğerde metabolize edilerek elimine edilir. Mide–barsak kanalından hızlı absorbe edilir; oral dozdan sonra vazodilatör ve hipotansif etkisi 30 dakika sonra başlar, 1.5–4 saatte doruğa erişir ve 8–24 saat kadar sürer. Eliminasyon hızı ve etki süresi bireyler arasında belirgin değişkenlik gösterir.

Hipertansiyon tedavisinde günde 20–40 mg dozunda kullanılır; bu doz bir kezde veya iki keze bölünerek verilir. Başlıca yan tesirleri taşikardi, palpitasyon, hiperdinamik dolaşım, başağrısı, ayak bileği ödemi, flushing ve solukluk, başdönmesi, kesiklik ve serum alkalin fosfataz düzeyinin yükselmesidir.

Nizoldipin: Halen tıpta kullanılan dihidropiridin türevleri arasında, kalsiyum kanallarının DHP bağlanma yerine en yüksek afinite gösteren çok selektif bir ilaçtır. Bu özelliği dışında farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri nitrendipininkilere benzer. Plazma proteinlerine % 99'dan fazla bağlanır. Hipertansiyon ve stabil angina tedavisinde günde bir kez 10 mg'dır. Gerektiğinde günlük doz 40 mg'a kadar artırılabilir. Yan tesirleri nitrendipininkilere benzer. Nadir olarak serum transaminazlarında artma yapar ve uzun süre kullanıldığında reversibl gingiva hiperplazisi yapar.

Amlodipin bezilat ve diğer uzun etkili DHP'ler

Yukarıda açıklanan kısa etkili ilk kuşak DHP türevleri hipertansiyon tedavisinde artık fazla kullanılmazlar. *Onların yerini bu indikasyonda, daha uzun etkili olan amlodipin ve benzeri ilaçlar almıştır.*

Amlodipin bezilat, molekülünde aminoetoksimetil grubu gibi iyonize olabilen bir grup içermesi nedeniyle; nikardipin hariç, iyonize olmayan nötral DHP türevlerinin çoğundan farklılık gösterir. İyonize (bazik) olması nedeniyle kalsiyum kanalları içindeki DHP reseptörü ile etkileşmesi de nötral türevlerinkinden farklıdır. Diğer DHP türevlerinin çoğundan farklı olarak nitro (NO_2) grubu içermez; ışığa duyarlı değildir. Nötral DHP türevleri kalsiyum kanallarında sadece voltaja bağımlı blok yaptıkları halde, amlodipin hem voltaja ve hem de frekansa bağımlı blok

yapar (deyim için bkz. 40. Konu). Diğer dihidropiridinlerden farklı olarak, kalsiyum kanallarının sadece DHP bağlanma yerlerine değil, fakat verapamil ve diltiazem bağlayan yerlerine de bağlanır. Uzun süre kullananlarda diş etlerinde hiperplazi yapar.

Amlodipin, uzun etki süreli bir DHP türevidir. Etki süresinin uzun oluşu hem eliminasyon yarılanma ömrünün uzun oluşuna (ortalama 34 saat) ve hem de kalsiyum kanallarındaki reseptörlere bağlanmasının ve onlardan ayrılmasının yavaş olmasına bağlıdır. **Yarılanma ömrünün uzunluğu,** ayrıca sanal dağılım hacminin büyüklüğüne de bağlıdır. Oral biyoyararlanımı diğer dihidropiridinkilere göre yüksektir (ortalama % 64). İlk geçişte eliminasyon olayına, diğer DHP türevlerine göre daha az maruz kalır. Diğer DHP türevleri gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (% 98). Karaciğerde ileri derecede ve yavaş olarak metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrünün uzunluğu nedeniyle, yinelenerek verildiğinde etkin (plato) konsantrasyonuna erişmesi bir haftalık uygulamadan sonra olur. Bu nedenle ve reseptörlerine bağlanmasının yavaş olması nedeniyle, terapötik etkinliği yavaş gelişir.

Hipertansiyon ve angina pektoris tedavisinde günde bir kez 5–10 mg dozunda kullanılır. Başağrısı, yüzde kızarma, baş dönmesi, sersemlik, ayak bileği ödemi ve yorgunluk gibi DHP türevlerinin ortak yan tesirlerini oluşturabilir. Nifedipin gibi fakat daha hafif refleks taşikardi yapabilir.

Amlodipin benzeri uzun etkili diğer ilaçlar: Bunlar **felodipin, lasidipin** ve **lerkanidipin**'dir. Son iki ilaç sadece antihipertansif olarak kullanılır.

DİĞER KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Diltiazem: Benzotiazepin türevi bir kalsiyum kanal antagonistidir. Verapamil'den daha zayıf kardiyak negatif inotropik etkinlik gösterir. Verapamil gibi atriyoventriküler (A–V) düğümün refrakter periyodunu uzatır ve A–V iletimi deprese eder, bu bakımdan eşit etkinlik gösterirler. Akut myokard infarktusu geçirmiş kimselerde uzun süre kullanılmasının kardiyoprotektif etkinlik gösterdiği ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bulunmuştur; ancak infarktus sırasında pülmoner konjestiyon gelişmiş olanlarda mortaliteyi olumsuz etkiler. Pülmoner konjestiyon bulunan infarktuslu veya sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda kullanılması kontrindikedir.

Hipertansiyon tedavisinde başlangıçta günde 3 kez 20 mg dozunda verilir, alınan yanıta göre günlük doz 360 mg'a kadar artırılabilir. Modifiye–salımlı şekilleri günde bir kez 180, 240 veya 360 mg verilir; bu günlük doz iki kezde de alınabilir. En sık görülen yan tesirleri ödem, başağrısı, başdönmesi, yorgunluk (asteni), sinus bradikardisi, flushing, konstipasyon ve 1. derece A–V bloktur. Karaciğer transaminazlarının plazma düzeyini yükseltebilir. Antianginal ilaç (bkz. 40. Konu) olarak da kullanılır.

Verapamil: Nifedipinden yapısı ve farmakolojik profili bakımından ayrılır; fenilalkilamin türevidir. Nifedipinden farklı olarak belirgin kardiyak etkinlik gösterir (bkz.41. Konu); **negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etkileri** kan basıncı düşmesine bağlı refleks sempatik stimülasyonla tam olarak baskılanamayacak kadar belirgindir. Damar düz kasları üzerindeki gevşetici etkisi bakımından nifedipinden daha az güçlüdür. Antihipertansif etkinliği beta–blokörlerinkine yakın bir derecededir. Hipertansiyonla birlikte supraventriküler taşikardi veya hipertrofik kardiyomyopati gösteren hastalarda diğer kalsiyum antagonistlerine tercih edilir.Kardiyak etkilerinin aynı yönde oluşu nedeniyle hipertansiyon tedavisinde beta–blokörlerle kombinasyonu ciddi yan tesirlere neden olabilir (bkz. 45. Konu).

Hipertansiyon tedavisinde ağızdan günde 2–3 kez 120–160 mg dozunda kullanılır. 240 mg ilaç içeren modifiye–salımlı (rötar) tablet şeklinde günde 1 veya 2 kez verilebilir. Yan tesirlerine 41. Konuda değinilmiştir. Antianginal (bkz. 40. Konu) ve antiaritmik (bkz. 41. Konu) ilaç olarak da kullanılır.

IV. ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

A. BETA–ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Propranolol ve diğer beta–blokör ilaçlar ilk çıktıklarında antianginal ve antiaritmik olarak kullanılmışlardır ve antihipertansif tedaviye daha sonra girmişlerdir.

Çok sayıda hasta üzerinde propranolol ve diğer ilaçlarla yapılan kontrollu incelemeler beta–reseptör blokörlerinin antihipertansif ilaç olarak değerlerini ortaya koymuştur. Hastada belirli kontrindikasyonlar bulunmadığı taktirde esansiyel hipertansiyonun bütün şekillerinde yararlı olabildikleri saptanmıştır.

Beta–adrenerjik reseptör blokörlerinin farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerine 48. Konuda değinilmiştir.Burada hipertansiyona karşı kullanılmaları ile ilgili farmakolojik özelliklerinden söz edilecektir.Bu ilaçlardan bazıları **selektif–olmayan blokörlerdir**; şöyle ki hem kalp hücrelerinde bulunan ve sempatik etkinliğin kalbe ulaşmasından sorumlu olan beta-1 tipi reseptörleri ve hem de damar, bronş ve diğer bazı yerlerde bulunan ve düz kasların gevşemesinde rol oynayan beta-2 tipi adrenerjik reseptörleri kolaylıkla bloke ederler (propranolol, oksprenolol, pindolol ve diğer birçokları gibi). Diğer bazıları ise *kalpte beta-1 reseptörleri görece selektif bir şekilde bloke ederler* (metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol, asebutolol gibi). Selektif–olmayanlarla **selektif etkili olanlar** arasında antihipertansif etkinlik yönünden belirgin bir fark yoktur. Kardiyoselektif olan metoprolol ve asebutolol; propranolol–benzeri selektif–olmayan ilaçlar kadar antihipertansif etkililik gösterirler. İster beta-1'e selektif olsun, isterse olmasın, beta–blokörlerin antihipertansif etkinliğinin beta-1–reseptörlerin bloke edilmesi ile ilgili olduğu kabul edilmektedir. Çeşitli beta–blokörlerin antihipertansif etkilerinin gücü, onların beta-1–reseptörleri bloke etme gücü ile paralellik gösterir. Karvedilol, seliprolol, nebivolol ve labetolol beta-blokör etkilerinden bağımsız olarak da arteriyoler vazodilatasyon yaparlar ve periferik damar rezistasını düşürürürler; ancak bunların hipertansiyon tedavisinde

diğer beta-blokörlere göre önemli bir avantajı olduğuna dair bir kanıt yoktur (BNF62, 2011). Beta–blokörlerden birine karşı dirençli olan bir hastada onun yerine diğerinin denenmesi, sonucu değiştirmez; fakat beta–blokajla ilgili olmayan ve özellikle beta-1–reseptör blokajı ile ilgili olmayan bir yan tesir nedeniyle doz artırılamıyorsa, o yan tesiri olmayan diğer bir beta–blokörün denenmesi, doğaldır ki yararlı olur.

Etki mekanizmaları: Beta–blokörlerin hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını düşürmelerinin mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir. Çoğu, hipertansiyonlu veya normal deney hayvanlarındaki sonuçlara dayanan çeşitli varsayımlar yapılmıştır. Beta–blokörlerin antihipertansif etki mekanizmasının kompleks olduğu ve hastalara göre değişiklik gösterebildiği sanılmaktadır.

Beta–blokör ilaçlara başlandığı zaman akut etki olarak **kalbin atış hızında, atış hacmi** ve **kalp debisinde hemen azalma olur.** Bununla beraber, kısmen refleks sonucu ve kısmen de damar yataklarında sempatoadrenal tonusun maske edilmiş vazodilatör (damarların beta–reseptörlerinin uyarılmasına bağlı) komponentinin ortadan kalkması sonucu total periferik damar rezistansı (TPDR) artar. Bu durum, kalp debisindeki azalmadan beklenen arteriyel kan basıncı azalmasını önler veya bu azalmanın beklenenden daha az olmasına neden olur. Beta–blokör ilacın 1–2 hafta sürekli uygulanmasından sonra damarlarda vazodilatasyon gelişir ve TPDR, ilaçtan önceki düzeye veya onun altına düşer; buna bağlı olarak arteriyel kan basıncı belirgin şekilde azalır. Bu latent süre, beta–blokör ilacın türüne göre değişkenlik gösterir. Başlangıçta hemen gelişen kalp atış hızı ve kalp debisi azalması, TPDR'nin düşmüş olduğu daha sonraki dönemde de devam eder. Kalp debisindeki azalmanın genellikle % 15–20 kadar olduğu bildirilmiştir. Ancak uygulamanın başlangıç döneminden sonra, kalp debisindeki azalmanın seyri ile antihipertansif etkinin gelişmesi arasında paralellik olmayışı, bu olayın kronik tedavi sırasında gelişen antihipertansif etkide baş rolü oynamadığını gösterir.

Beta–blokörlerin **vazodilatasyon yapmalarını ve böylece TPDR'nı düşürmelerini** açıklamak için ileri sürülen **etki mekanizmaları** aşağıda belirtilmiştir.

(i) Renin salgılanmasının inhibisyonu: Sempatik sinir sistemi böbrekten renin salgılanmasını kontrol eder ve bu sistemin böbrekteki jükstaglomerüler hücrelerin beta–reseptörleri düzeyinde blokajı renin salgılanmasının inhibisyonuna neden olur.Bu varsayımın lehine olarak ileri sürülen bir klinik gözlem beta–blokörlerin antihipertansif etkilerinin, plazma renin düzeyleri yükselmiş hastalarda daha fazla olmasıdır. Propranolol uygulanmasından sonra renin düzeyindeki azalmanın hemen başlaması, fakat vazodilatasyonun çok daha geç belirmesi, klinikte bu ilacın plazma renin etkinliği (PRE) değeri normal kimselerde de önemli derecede hipotansif etki gösterdiğinin saptanması ve intrinsik etkinliği olan pindolol'un plazma renin etkinliğini (PRE'yi) azaltmaksızın kan basıncını düşürmesi gibi gözlemler renin hipotezinin değerini azaltmıştır.

(ii) Baroreseptör duyarlığının artırılması: Esansiyel hipertansiyon oluşmasında, baroreseptörlerin duyarlığının azalması sonucu, onların daha yüksek bir düzeye ayarlanmasının (resetting) rol oynayabileceği giriş kısmında belirtilmişti. Beta–blokörlerin sinus caroticus ve baroreseptörler içeren diğer arter çeperlerinde, niteliği henüz aydınlatılamayan bir lokal etkileriyle, bu yapıların distansibilitelerini (gerilebilirliklerini) artırdıkları ve onların kan basıncına duyarlıklarını yükselttikleri ileri sürülmüştür. Duyarlığın yükselmesi, baroreseptörlerin, belirli kan basıncı (gerginlik) düzeyinde vazomotor merkezi daha yoğun "bombardıman" etmesi sonucu bu merkezi daha fazla inhibe etmesine yol açar.

(iii) Sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesinin azalması: Uzun süre beta–blokör ilaç uygulanmasının periferde adrenerjik sinir uçlarından salıverilen noradrenalin miktarını azaltarak damarlarda vazodilatasyon yapabileceği deney hayvanlarında kanıtlanmıştır. Bu azalma ne şekilde olabilir? Adrenerjik sinir uçlarında nörotransmiter salıverilmesinin frenleyen α_2–reseptörler yanında, salıverilmeyi artıran (fasilitatör) beta-2 adrenerjik reseptörlerin bulunduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Adrenal medulladan kana salıverilen adrenalin, sempatik sinir ucundan salıverilen noradrenaline göre daha güçlü bir şekilde bu fasilitatör mekanizmayı aktive etmektedir. Beta–blokörler, kanda dolaşan hormon adrenalin'in bu etkisini bloke ederek damarların adrenerjik nöroefektör kavşaklarında daha az noradrenalin salıverilmesine neden olabilirler.

(iv) Beyin sapındaki sempatik merkezlerin inhibisyonu: İntrasisternal olarak injekte edilen propranolol, atenolol ve diğer bazı beta–blokörlerin hipertansif veya normotansif deney hayvanlarında kan basıncını düşürdüğü ve bradikardi yaptığı saptanmıştır. Bu etkinin beyin sapında vazomotor merkez bölgesindeki noradrenerjik uçlardan noradrenalin salıverilmesini artırmalarına ve onun da o bölgedeki santral sempatik nöronların postsinaptik α_2–reseptörlerini aktive ederek kardiyovasküler sempatik tonusu düşürmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. Bu duruma göre, beta–blokörlerin santral hipotansif etkisi klonidin–benzeri (bkz. s.399) bir etkinin sonucudur.

Sonuç olarak beta–blokörlerin antihipertansif etkinliğine katkıda bulunan çeşitli mekanizmaların varlığına dayanarak, onların **kan basıncını karmaşık bir şekilde düşürdüğü** söylenebilir.

Antihipertansif etkinin özelliği: Propranolol ve benzeri ilaçlar rezerpin, metildopa, klonidin ve diüretiklerinkine yaklaşık olarak eşit derecede antihipertansif etki gösterirler. Ancak beta-blokörlerin dışında kalan diğer bazı antihipertansifler hipertansiyonlu hatalarda inme, myokard infarktusu ve kardiyovasküler mortalite insidensini düşürme bakımından özellikle yaşlılarda genellikle daha etkilidirler (Joint Formulary Committee, 2011). Bu nedenle komplikasyonsuz hiperansiyonun rutin tedavisinde, ikili yarar durumu yoksa (bkz. 40. Konu ve Tablo 38.10) diğer antihipertansif ilaçlar tercih edilir. Beta-blokörler, sistolik kan basıncını, diyastolik kan basıncından daha fazla düşürürler. Fiziksel ekzersiz esnasında kan basıncında fizyolojik olarak meydana gelen artmayı azaltırlar. Diğer sempatolitik ilaçlar ile tedavide sorun oluşturan ortostatik nitelikteki hipotansiyon, seksüel fonksiyonlardaki bozukluklar ve belirgin bir mental yavaşlama bu ilaçlarla tedavi esna-

TABLO 38.6

Bazı beta-blokörlerin günlük olağan antihipertansif dozları

İlaç	Günlük doz (mg)	Kaç kezde verileceği
Propranolol	160–320	2
Atenolol	25–50	1
Betaksolol	20–40	1
Bisoprolol	5–20	1
Metoprolol	100–400	1 veya 2
Asebutolol	400–800	1 veya 2
Karvedilol	12.5–25	1
Labetolol	50–100	2
Oksprenolol	80–320	2 veya 3
Seliprolol	200–400	1
Tertatolol	5–10	1 veya 2
Timolol	10–60	1 veya 2
Pindolol	10–30	2
Nadolol	80–320	1
Nebivolol	2.5–5	1
Labetolol	200–800	2

sında görece az görülür. Diğer antihipertansif ilaçların çoğunun yaptığından farklı olarak, kan basıncındaki düşme hem ayakta ve hem de yatar durumda belirgindir. Uzun süre kullanıldıkları zaman hipotansif etkilerine karşı tolerans gelişmez. Esansiyel hipertansiyon yanında renal kaynaklı sekonder hipertansiyon olgularında da etkilidirler.

Farmakokinetik özellikleri: 48. Konuda belirtilmiştir.

Kullanılış

Beta-blokörler 60 yaşın altındaki hafif veya orta şiddetteki hipertansiyon olgularında kullanılırlar. Hafif hipertansiyon olgularında tek ilaç olarak verilmeleri ile olguların çoğunda kan basıncı yeterli derecede kontrol altına alınabilir. Yeterli sonuç alınmazsa **diüretik bir ilaç ile ya da dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokörü ile kombine edilirler;** duruma göre hidralazin, prazosin ve benzeri ilaçlarla da kombine edilebilirler. Karşılıklı antagonizma nedeniyle ve rebound hipertansiyonu şiddetlendirdiklerinden klonidin ve benzeri ilaçlarla birlikte kullanılmalıdırlar. Esansiyel hipertansiyonun bütün şekillerinde etkilidirler. Ancak A.B.D.'de yapılan incelemeler renin düzeyi beyazlara göre düşük olan **siyahlarda** beta-blokörlerin beyazlardakine göre **daha düşük antihipertansif etkililik** gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Stabil anginası olanlarda, myokard infarktusu geçirenlerde, supraventriküler aritmisi olanlarda ve migrenli hastalarda ikili-yarar (bkz. s. 385X) nedeniyle özellikle tercih edilirler. Öte yandan, varyant veya stabil-olmayan anginası olanlarda ve Raynaud sendromu veya intermitent klodikasyonu olanlarda, bradiaritmisi, diyabeti veya bronşiyal astması bulunanlarda ve kalp yetmezliği olanlarda (özel durumlar dışında, bkz. 42. Konu) kullanılmazlar.

Yaşlı hastalarda, yukarıda sayılan durumlardan kardiyovasküler sistemle ilgili olanlar görece sık bulunduğundan ve ayrıca onların beta-blokörlerin antihipertansif etkisine karşı duyarlıkları azalmış olduğundan bu yaş grubunda kullanılmaları **pek tavsiye edilmez.** Esansiyel hipertansiyon dışında kalan feokromositoma, sempatomimetik ilaç zehirlenmeleri, hipoglisemi ve klonidin kesilmesi gibi durumlarda ortaya çıkan ve kanda katekolamin düzeyinin yükselmesinin eşlik ettiği **sekonder hipertansiyon olgularında tek başlarına kontrindikedirler;** çünkü bu durumlarda kan basıncını düşürmezler, aksine daha da artırırlar. Bu durumların tedavisi için mutlaka bir alfa-blokör ilaç ile kombine kullamlmaları gerekir.

Beta-blokörlerle hipertansiyon tedavisine başlandığında kan basıncındaki düşme geç olarak gelişir ve 1–2 haftada maksimuma erişir. Bu nedenle tedavinin başlangıcında bu kadarlık bir süre geçmeden ve doz ayarlaması sırasında belirli bir doz 1–2 hafta denenmeden daha yukarı doza geçmemek gerekir.

Bu ilaçlara karşı hastaların duyarlığı oldukça fazla bireylerarası değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle tedaviye ufak dozlarda başlanır, giderek artırılan dozlarda kan basıncının verdiği yanıt izlenerek doz titre edilir. Değişkenliğin esas olarak ilaç metabolizmasındaki bireysel değişkenlikle ilgili olduğu sanılmaktadır. Nitekim karaciğerde ilk geçişi sırasında fazla metabolize edildiği bilinen propranolol'un etkin dozu bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir ve doz ayarlaması bu ilaçla daha uzun zaman alabilir. Metoprolol ve atenolol gibi fazla metabolize edilmeyen ilaçlarla yanıttaki bireysel değişkenlik daha azdır ve doz ayarlama daha çabuk yapılabilir. Beta-blokörlerin etkinliğini klinik yönden ölçmeye ve **izlemeye olanak veren bir gösterge,** bu ilaçların yaptığı bradikardinin derecesi veya standart bir ekzersizle kalp hızında oluşturulan artmada yaptıkları azalmanın derecesidir.Tedavi sırasında, istirahat halindeki hastada bradikardinin dakikada 60 (hatta 50) düzeyine inmesi arzu edilir. Irklar-arası değişkenlik

de gözlemlenmiştir. ABD'de siyahlarda beyazlara göre kan basıncı düşürücü etkileri daha az bulunmuştur.

Tedavide sık kullanılan beta–blokörlerin günlük antihipertansif dozları Tablo 38.6'da gösterilmiştir. Antihipertansif olarak bireysel ilaçların klinik etkililikleri arasında genellikle belirgin bir fark yoktur. Beta blokörlerin çoğu için bir tavan doz vardır ve dozu bunun ötesinde artırma ile kan basıncında daha fazla bir düşme elde edilemez. Beta–blokör ilaçların tavan dozuna ulaşıldığında bile yeterli bir kan basıncı düşmesi elde edilmemişse tedaviye diüretik bir ilaç katılır; gerekiyorsa üçüncü bir ilaç eklenir (dihidropiridin türevi bir kalsiyum antagonisti gibi).

Beta–blokörlerin çoğu karaciğerde metabolize edilerek elimine edildiklerinden karaciğer fonksiyon yetmezliğinde (atenolol ve pindolol hariç) dozları azaltılmalıdır. Propranolol seliprolol ve atenolol gibi ilaçların dozunu böbrek yetmezliğinde de azaltmak gerekir.

Yan tesirleri: Bunlara 48. Konuda değinilmiştir.

İlaç kesilmesi sendromu: Kronik olarak beta–blokör ilaçlarla tedavi edilen stabil angina'lı hastalarda bu ilaçların birden kesilmesi sonucu bazı olgularda oluşan tehlikeli duruma 45. Konuda değinilmiştir. Uzun süren beta–blokör tedavisine son verilmek isteniyorsa, ilacın dozu 8–10 gün içinde basamaklı olarak azaltılmak (yamuklamak) suretiyle ilaç yavaş kesilmelidir.

Beta–blokörlerin kesilmesine bağlı reaksiyonlar esas olarak bir sempatik hiperaktivite durumudur; fakat katekolaminlerin salıverilmesinin artması genellikle söz konusu değildir.Büyük bir olasılıkla, bu reaksiyon uzun süren beta–blokör tedavisinin, nöroefektör kavşaklarda (özellikle kalptekilerde) beta–reseptörlerin sıklığını ve duyarlığını artırmasına bağlıdır. Uzun süre beta–blokör ilaç verilmesi sonucu dokularda beta–reseptörlerin sıklığının arttığı (reseptör "up–regulation"u), deney hayvanlarında gösterilmiştir.

Labetolol: Hem alfa– ve hem de beta–adrenerjik reseptörleri bloke eden karma etkili bir ilaç olması nedeniyle klasik beta-blokörlerden ayrılır. Bu nedenle burada üzerinde ayrıca durulmuştur. Sözü edilen bu iki farklı etkinlik aynı molekül üzerinde değil, labetololün içindeki farklı stereoizomerlerinde bulunur.

Ağızdan alındığında, karaciğerden ilk geçişte belirgin derecede inaktive edilir. Sistemik biyoyararlanımı yaklaşık % 25'tir. İnaktivasyonunun derecesi bireyler arasında farklılık gösterdiğinden dozu başlangıçta düşük tutulur ve her gün giderek artırılarak dozu titre edilir. Karaciğer hastalıklarında dozu azaltılmalıdır. Besinler mide–barsak kanalından absorpsiyonunu artırır.

Labetolol hafiften ağıra kadar bütün hipertansiyon şekillerinde ağızdan rutin tedavi için kullanılabilir. Başlangıçta günde 2 kez 100 mg verilir ve günlük doz giderek 800–1200 mg'a kadar artırılabilir. Ağır hipertansiyon ve hipertansif krizin acil tedavisi için i.v. injeksiyon veya infüzyonla verilir. **Hipertansif kriz** tedavisinde kullanılışına ileride değinilmiştir. Gebelikteki hipertansiyonun acil tedavisinde de kullanılabilir. İskemik kalp hastalığı olan hipertansiyonlularda ve akut myokard infarktusundan sonra gelişen hipertansiyonda tercih edilir. Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Labetololün yan tesirleri ve kontrindikasyonları beta–blokör ilaçlarınkine benzer. Alfa–blokör etkisi nedeniyle ortostatik hipotansiyon, ejakülasyon bozukluğu ve impotens oluşturabilir. Otoimmün bozukluk ve gözde koroid tabakasında toplandığından görme bozukluğu yapabilir.

B. ALFA–ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Fenoksibenzamin ve fentolamin gibi **selektif–olmayan alfa–adrenerjik reseptör blokörleri** ortostatik tipte belirgin bir hipotansiyon oluştururlar, ayrıca bulantı, kusma, başağrısı, taşikardi ve palpitasyon gibi yan tesirleri sık olarak meydana getirdikleri ve hipotansif etkilerine karşı görece kısa sürede tolerans geliştiği için esansiyel hipertansiyonun rutin tedavisinde kullanılmazlar (bkz. 74.I. Konu). Taşikardi yapmaları hem hipotansiyonun yaptığı refleks sempatik hiperaktivasyona ve hem de kalpteki adrenerjik sinir uçlarında alfa-2 adrenerjik reseptörleri bloke ederek sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini artırabilmelerine bağlıdır. Aynı etkiler böbrekte jükstaglomerüler aparatta da oluşur; anılan ikili ekileriyle, selektif–olmayan ilaçlar renin salgılanmasını fazla artırırlar. Su ve tuz tutulmasına neden olurlar. Tolerans gelişmesinde bu son etkinin katkısı vardır. Hipertansiyon tedavisinde aşağıda belirtilen **selektif α_1-reseptör blokörleri** kullanılır.

Prazosin

Adrenerjik sinir ucu ile ilişkili nöroefektör kavşaklarda kavşak-sonrası (postsinaptik) **α_1–reseptörleri selektif olarak bloke eder**, presinaptik α_2–reseptörleri pek etkilemez. Kinazolin türevidir.

Prazosin hem arteriyolleri ve hem de venülleri genişletir. Periferik damar rezistansını azaltır. Ortostatik nitelikte hipotansiyon oluşturur. Kalbin hem preşarjını (art-yükünü yani venöz dönüşünü) ve hem de postşarjını (ön-yükünü) azaltır. Presinaptik α_2–reseptörleri bloke etmediği için kalp atış hızını tek doz verildiğinde çok az (yaklaşık % 5) artırır, ancak sık olarak palpitasyon (çarpıntı) yapabilir. Uzun süre verildiğinde kalp hızında ufak bir azalma yapabilir. Kan basıncını düşürmesine karşın belirgin bir refleks taşikardi yapmaması, beyin sapındaki nöronların α_1–reseptörlerini bloke ederek baroreseptör refleks yolağını (refleks yay'ını) inhibe etmesi ile açıklanır. Plazma renin düzeyinde hafif bir artma yapabilir. Kronik tedavi halinde su ve tuz tutulmasına ve kalp debisinde artmaya neden olur; bundan dolayı etkisine karşı zamanla tolerans gelişir.

Gastrointestinal kanaldan çabuk, fakat kısmen absorbe edilir. Biyoyararlanım oranı sağlıklı deneklerde % 44–70 (ortalama % 57'dir). Karaciğerden ilk geçişte önemli derecede metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3 saat kadardır.

Oslo incelemesinde prazosin ile yapılan monoterapi (tek ilaç tedavisi)'nin lipid metabolizmasını olumlu yönde etkilediği görülmüştür; şöyle ki plazma trigliserid düzeyini, ÇDDL ve DDL kolesterolu düzeylerini düşürmüş ve total kolesterol/YDL kolesterolu oranını azaltmıştır (antiaterojenik etki potansiyeli). Başka bir incelemede prazosin, beta–blokör ve/veya tiazidler ile yapılan tedaviye eklendiğinde bu ilaçların lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmış veya düzeltmiştir.

Prazosin ile tedaviye başlarken birkaç gün doz düşük tutulur (ağızdan 2–3 kez 0.5 mg) ve dozun büyük kısmı gece yatarken verilir; böylece ilacın ilk-doz senkopu olayına yol açan aşırı ortostatik hipotansif etkisine karşı kısmi tolerans oluşması sağlanır. Doz 3–7 gün sonra günde 2–3 kez 1 mg'a çıkarılabilir. Alınan yanıta göre günlük doz yavaş bir şekilde artırılarak günde toplam 16 mg'a yükseltilebilir.

Prazosin'in en önemli yan tesirlerinden biri **ilk-doz senkopu** denilen olaydır. İlk doz yüksekse kan basıncı ileri derecede düşebilir ve kısa süren bilinç kaybı olabilir. Çoğu zaman, ayakta duran hastada ortaya çıkan bu bayılma durumunun başlayacağını duyumsayan hastanın, hemen oturması veya yere uzanması tavsiye edilir. Bu durum tedaviye başlanılan ilk günden başka, dozun artırıldığı veya ilacın birkaç gün kesilip tekrar başlandığı günlerde de olabilir. Onun için, belirtilen zamanlarda hastaya aşırı postural hipotansiyonun veya bayılmanın tehlikeli sonuçlara yol açabileceği işlerden (araba kullanmak dahil) 24 saat kaçınılması tavsiye edilir. Bazı hastalar, özellikle yaşlılar, düşük sodyum diyeti uygulayanlar veya kalsiyum antagonisti (özellikle verapamil) ya da beta-blokör ilaç almakta olanlar, prazosin ve benzeri ilaçların bu etkisine daha duyarlıdırlar.

Uyuşukluk, başağrısı, güçsüzlük, palpitasyon ve taşikardi, burun tıkanıklığı, başdönmesi ve ödem oluşturabilir. Erkeklerde seksüel fonksiyonu bozması diğer sempatolitik ilaç alt-sınıflarında olduğundan daha seyrek olur; ejaküslasyonu bozabilir; ereksiyonda başlangıçta bozukluk yapmaz.

Doksazosin mezilat: Prazosin gibi kinazolin türevi bir selektif α_1-reseptör blokörüdür. Kardiyovasküler ve diğer farmakolojik etkileri (lipid metabolizması üzerine olanlar dahil) bakımından prazosine yakından benzer. Ondan en önemli farkı, eliminasyon yarılanma ömrünün daha uzun (17–22 saat) olması, buna bağlı olarak etkisinin **uzun sürmesi** ve günde tek doz halinde verilebilmesidir. Tek dozdan sonra hipotansif etkisi, prazosininkine göre daha yavaş ve geç gelişir; bu nedenle prazosine göre daha az çarpıntı yapar. Oral biyoyararlanımı % 62–69 kadardır. Esas olarak karaciğerde metabolize edilerek elimine edilir ve metabolitleri büyük oranda safraya atılır ve feçeste çıkar. İlk doz senkopu olasılığını önlemek için başlangıçta günde 1 mg dozunda gece yatarken verilir. Alınan yanıta göre günlük doz 2 haftada bir birer miligramlık artırımlarla 4–8 ve hatta 16 mg'a kadar yükseltilebilir. Hastaların ekserisinde günde 2–4 mg'lık idame dozunun yeterli olduğu bildirilmiştir. En sık görülen yan tesirleri bulantı, başdönmesi, letarji/yorgunluktur.

ABD'de 1994-2002 yılları arasında 30.000'den fazla hastada yapılan ALLHAT Denemesinde olguların yaklaşık 1/3'ünde sadece doksazosin verilmiştir. Ancak doksazosin ile tedavi edilen grupta konjestif kalp yetmezliği ve inme insidensi, diüretik veya ADE inhibitörü alan gruba göre belirgin derecede yüksek olduğundan bu ilaçla tedaviye son verilmiştir. Büyük çaptaki denemenin bu sonuçları α_1-reseptor blokörleri ile tedavinin hipertansiyon tedavisinde kullanılışını olumsuz etkilemiştir. Uzun etkili ilaçlar hipertansiyonla birlikte selim prostat hipertrofisi varsa, hipertansiyon tedavisinde ikili yarar (deyim için bkz. s. 386) nedeniyle kullanılabilirler. Aksi takdirde bu grup ilaçların hipertansiyonun başlangıç tedavisinde kullanılmaları tavsiye edilmez.

Doksazosin ve aşağıdaki uzun etkili diğer α_1-blökörlerinin **hipertansiyon-dışı bir kullanılış yeri,** erkeklerde **selim prostat hipertrofisinin (hiperplazisinin) semptomatik tedavisi**dir. Prazosin ve benzeri selektif α_1-blökörleri (doksazosin, terazosin ve alfuzosin), hafif ve orta derecede semptomlar gösteren komplikasyonsuz selim prostat hipertrofisinde prostattaki düz kasların α_1 reseptörlerini bloke ederek büyümüş olan prostat kitlesinin, içinden geçen üretra üzerine yaptığı baskıyı ve buna bağlı olarak idrar akışındaki kısmi tıkanıklığı azaltırlar. Hastaların miksiyonla ilgili şikayetlerini azaltırlar.

Terazosin: Yapıca ve farmakolojik etki kalıbı bakımından prazosine benzeyen selektif α_1-reseptör blokörüdür. Ondan en önemli farkı eliminasyonunun daha yavaş olması nedeniyle, etki süresinin daha uzun olması ve günde bir kez verilebilmesidir. Selim prostat hipertrofisinde, uretra üzerindeki baskıyı ve idrar akışındaki azalmayı düzeltmek için tavsiye edilir. Günlük dozu, ilk doz senkopunu önlemek için başlangıçta 1 mg'dır ve gece yatarken verilir. Alınan yanıt yeterli değilse günlük doz her basamakta 1–2 hafta kalmak üzere 1 mg'lık ilavelerle 5 mg'a kadar artırılır. Seyrek olarak günde 20 mg'a kadar vermek gerekebilir; yüksek doz düzeyine çıkıldığında günlük dozun 2 kezde verilmesi gerekir.

Tamsulosin ve alfuzosin: Yukarıdaki benzeri ilaçlar gibi hipotansif etkisi vardır. Ancak, selim prostat hipertrofisinin tedavisi için çıkarılmışlardır. Bu indikasyonda tamsulosinin günlük dozu ağızdan 400 mikrogram ve alfuzosininki ağızdan 5–10 mg'dır. Hipertansiyon tedavisinde kullanılmazlar. Yan tesirleri doksazosininkilere benzer selim prostat hipertrofisinin tedavisi için tamsulosinin, antiandrojenik etkili bir ilaç sabit kombinasyon preparatıda yapılmıştır.

V. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ

Rezerpin

Bu grup ilaçlar Rauwolfia serpentina bitkisinin kökünden ve Rubeceae türü ağaçlardan elde edilen bir alkaloiddir. 1950'lerin başında hipertansiyon tedavisine girmiştir. Günümüzde pek kullanılmaz. Ucuz tedaviye olanak veren bir ilaçtır. Yeterince etkili olduğu sonradan anlaşılan küçük dozlarda yan tesirleri fazla değildir.

Rezerpin adrenerjik sinir uçlarında sitoplazma içinde binlercesi bir arada bulunan ve nörotransmiter noradrenalini depolayan veziküllerin membranını etkileyerek; sitoplazmadan veziküllerin içine noradrenalini ve onun prekürsörü dopamini pompalayan **veziküler amin pompasını** (bkz. 70. Konu) **geri-dönüşlü biçimde bloke eder.** Bunun sonucu olarak depo vezikülleri içindeki noradrenalini bo-

şaltır ve adrenerjik sinir ucunda tutulan noradrenalin miktarını azaltır. Böylece kalp-damar sistemi üzerindeki sempatik tonusu azaltarak kan basıncını düşürür. Adrenal meduldaki adrenalin ve noradrenalin depolarını tedavi dozlarında pek etkilemez. Beyindeki sinir uçlarının nodradrenalin, dopamin ve serotonin içeriğini de azaltır.

Rezerpin hafif ve orta derecede hipertansiyon olgularında tiazid grubu diüretiklerle veya beta-blokör ilaçlarla birlikte kullanılır. Günde bir 0.05–0.25 mg'lık tez dozlar halinde ağızdan verilir. Bu dozlarda etkisinin başlaması için genellikle 3–6 gün geçmesi gerekir. Türkiyede 50 mg klortalidon (diüretik) ile 0.25 mg rezerpin içeren kombine tablet şeklinde (Regroton) bulunur; bu preparat günde 1 kez yarım tablet ile haftada 3 kez yarım veya 1 tablet verilir.

Yan tesirleri diğer sempatolitik ilaçlarınkine benzer (ayrıca, bkz. Kitabın 11. Baskısı, s.366).

Guanetidin ve guanadrel: İleri derecede iyonize olan guanidin grubu içermesi nedeniyle SSS'ne nüfuz etmeyen ve rezerpin ve santral etkili sempatolitik ilaçlardan farklı olarak SSS ile ilgili yan tesirleri bulunmayan daha güçlü ilaçlardır. Sayılan ilaçlara göre daha belirgin ve daha sık postüral hipotansiyona neden olur. Orta ve ağır derecedeki hipertansiyon olgularında kullanılırlar. Türkiye'de pazarlanmamışlardır. Guanetidine 5. Baskı 2. Ciltte etraflı olarak değinilmiştir (bak s. 1088).

VI. SANTRAL ETKİLİ SEMPATOLİTİK İLAÇLAR (SANTRAL ALFA–AGONİSTLER) VE DİĞER SEMPATOLİTİKLER

Santral sempatolitik ilaçlar α_2–reseptörleri aktive eden **klonidin, guanfasin, guanabenz** ve adrenerjik sinir uçlarında, α_2–agonist bir madde olan alfa–metilnoradrenaline dönüşen prekürsör ilaç olan **metildopa**'dır. Söz konusu ilaçlar santral sinir sistemi (SSS)'ne kolayca geçebilirler ve antihipertansif olarak kullanılan ufak miktarlarda verildiklerinde periferde alfa–mimetik nitelikte bir etki (vazokonstriksiyon gibi) yapmaksızın, sadece santral alfa–agonist etkinlik gösterirler. Şöyle ki beyin sapında nucleus tractus solitarii ve vazomotor merkezdeki veya çevrelerindeki nöronların postsinaptik α_2–tipindeki alfa–adrenerjik reseptörlerini selektif bir şekilde uyararak vazomotor merkezi inhibe ederler ve böylece **santral kaynaklı sempatolitik etki** yaparlar; santral etkileriyle aynı zamanda, kalp üzerindeki vagal tonusu artırırlar. Bu bölümün sonunda diğer sempatolitik ilaçlara kısaca değinilmiştir.

Klonidin

İmidazolin türevi bir antihipertansif ilaçtır. Tedavide pek kullanılmaz; aşağıda farmakolojik etkilerinin ilginçliği nedeniyle üzerinde durulmuştur.

Yüksek dozda verildiği zaman, periferde adrenerjik sinir uçları üzerinde bulunan ve sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salıverilmesini frenliyen presinaptik α_2–tipi alfa–adrenerjik reseptörleri selektif olarak uyarır. Sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salıverilmesini azaltır. Böylece periferik adrenerjik sinapslar veya kavşaklarda adrenerjik aşırımı inhibe eder. Deney hayvanlarında beyin sapı etrafındaki cisterna magna içine injeksiyonla veya beyin sapını kanlandıran vertebral arterler içine infüzyonla ufak dozda uygulandığı zaman, kan basıncında yükselme yapmaksızın santral sempatolitik etkisiyle sadece hipotansiyon oluşturur. Klonidin'in santral kaynaklı olan bu etkisi esas olarak, beyin sapında vazomotor merkezi içine alan **rostral ventrolateral medulla oblangata**'nın (RVLMO'nun) sempatoeksitatör nöronlarındaki **postsinaptik α_2–adrenerjik reseptörleri aktive ederek** santral sempatik inhibisyon yapmasına bağlıdır. Bu yerlerden biri, nucleus reticularis gigantocellularis olabilir. İnsanda terapötik dozda, **kan basıncını bu ana etkisi ile düşürür.** Ayrıca vagusun dorsal motor çekirdeğinin uyarılmasına neden olarak **bradikardi** oluşturur. Beyin sapında etkilediği α_2–adrenerjik reseptörlerin, periferik sinirlerdeki durumun aksine, presinaptik tarafta değil, fakat **postsinaptik tarafta** olduğu deney hayvanlarında kanıtlanmıştır (bkz. 9. Baskı 1. Cilt, s.493). Klonidin'in sözü edilen etkisine RVLMO'daki nöronların imidazolin I_1 reseptörlerinin de katkısı vardır, fakat katkı düşüktür.

Omurilikte intermedyolateral boynuz ve arka boynuzda da α_2–adrenerjik reseptörlerin yoğun olduğu bulunmuştur; intermedyolateral boynuzdaki reseptörleri aktive ederek sempatik nöronları (bkz. 70. Konu) inhibe etmesi klonidin'in sempatolitik etkisine ikincil katkıda bulunabilir. Arka boynuzdaki reseptörler ise klonidin'in **morfin–benzeri anti–nosiseptif (ağrı kesici) etkisi**nde rol oynayabilirler. Deney hayvanlarında ve insanlarda omuriliğin etrafındaki epidural aralığa klonidin injeksiyonu analjezik etki yapar ve bu etki oral klonidin ile idame ettirilebilir. Klonidin analjezik etkisine imidazolin I_2 reseptörlerinin aracılık ettiğini gösteren kanıtlar vardır.

Bu grup ilaçların ikinci kuşağını oluşturan **moksonidin** ve klinik kullanıma girmemiş bir madde olan **rilmenidin** ise α_2–adrenerjik reseptörlerden çok **imidazolin I_1 reseptörlerine** afinite gösterir. Bu reseptörler, **RVLMO'daki** nöronlarla sinaps yapan santral noradrenerjik sinir uçlarında bulunan presinaptik uyarıcı reseptörlerdir. Adı geçen iki ilaç bu reseptörleri stimüle ederek noradrenalin salıverilmesine neden olurlar. Böylece sempatoinhibitör nöronlar üzerinde klonidinin direkt olarak yaptığı postsinaptik α_2–reseptör stimülasyonunu bu iki ilaç salıverdikleri **endojen noradrenalin aracılığı ile** dolaylı olarak meydana getirir. Yukarıda değinildiği şekilde RVLMO'daki noradrenerjik sinir uçlarının tahribi postsinaptik etki yapan klonidin ve alfa–metildopanın hipotansif etkisine dokunmadığı halde primer etkisi presinaptik tarafta olan moksonidin ve rilmenidin'in etkisini yok eder. Moksonidin ve rilmenidinin α_2–adrenerjik reseptörler üzerinde terapötik dozlardaki etkinliği önemsiz derecede olduğundan, klonidinin aksine bu iki ilaç sedasyon ve ağız kuruluğu pek yapmaz.

İmidazolin reseptörlerinin beyindeki endojen ligandının dekarboksillenmiş arginin olan **agmatin** veya bir be-

ta–karbolin olan **harman** adlı madde olabileceği bildirilmiştir. Agmatin, İ reseptörlerine karşı, α_2–adrenerjik reseptörlere karşı olduğundan daha yüksek afinite gösterir. Harman, esas olarak imidazolin I_1 agonistidir. Klonidin'in hipotansif etkisine, ikincil olarak, bu ilacın beynin **opioid sistemini** (bkz. 64. Konu) etkilemesi katkıda bulunabilir. İnsanlarda opioid antagonisti nalokson, klonidin zehirlenmesinde antidotal etkinlik gösterir.

Klonidin, Türkiyede pazarlanmamıştır. Farmakolojik özelliklerinin ilginç oluşu nedeniyle bu ilaca burada fazla yer verilmiştir. Hipertansiyon tedavisinde sık kullanılan bir ilaç değildir. Migren, nöbetlerinin nüksünü önlemek için kullanılırsa da bu indikasyonda tercih edilen bir ilaç değildir. Kadınlarda menopozla ilişkili sıcak basması gibi vazomotor semptomları düzeltebilir; ancak bu indikasyonda yan tesirleri nedeniyle tercih edilmez.

Klonidinin dozlamma ve yan tesirlerine Kitabın 11. Baskısında değinilmiştir (bkz. s.367).

Klonidin uygulanması bağımlılarda opioid ilacın kesilmesi sonucu **ortaya çıkan yoksunluk (abstinens) sendromunun** belirtilerini azaltır veya ortadan kaldırabilir. Bu etkinliği, opioid ilacın kesilmesiyle beyinde noradrenerjik hiperaktivite ve periferde sempatik hiperaktivite oluşması ve opioid yoksunluğu belirtilerinin hiç olmazsa bir kısmından bu hiperaktivitenin sorumlu olması ile açıklanır. Bu tür kullanılışta en önemli yan tesiri hipotansiyondur. Bu indikasyonda, daha az hipotansiyon yapan **lofeksidin** adlı klonidin–benzeri ilaç klonidine tercih edilir.

Etkileşme: Alfa–adrenerjik reseptör blokörleri klonidin'in hipotansif etkisini antagonize ederler. Beta–adrenerjik reseptör blokörleri ise, klonidin kesilmesine bağlı hipertansif krizi potansiyalize ederler. Trisiklik antidepresan ilaçlar presinaptik α_2–reseptörlerin duyarlığını azaltmak suretiyle klonidin'in hipotansif etkisini kısmen antagonize edebilirler.

Moksonidin: Farmakolojik etki profili bakımından klonidine benzeyen, fakat ondan daha uzun etkili bir antihipertansiftir. Sedatif ve diğer SSS etkileri ve yaptığı ağız kuruluğu klonidininkinden hafiftir. Hafif ve orta şiddetteki hipertansiyonda ağızdan günde 200 mikrogram bir kez verilir; 3 hafta sonra günde 400 mikrograma çıkılır. Uzun süren tedaviden sonra birden kesilmemelidir.

Metildopa: Metildopa, SSS ve periferde adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin sentezinde kullanılan prekürsör doğal madde olan L–dopa'nın alfa–metil türevidir. Periferde ve beyinde noradrenerjik sinir uçlarına girer ve orada noradrenalin sentez yolağına katılarak sonuçta selektif bir α_2–adrenerjik reseptör agonisti olan **alfa–metilnoradrenalin**'e dönüştürürlür. Bu madde bir **yalancı nörotransmiterdir** ve sinir uçlarından noradrenalin ile birlikte salıverilir; beyin sapında nücleus tractus solitarii ile onun çevresindeki inhibitör nöronları α_2–adrenerjik reseptörler aracılığı ile uyarır. Sonuçta vazomotor merkezi inhibe eder. Böylece **klonidin–benzeri santral sempatolitik** etki gösterir.

Metildopa hafif ve orta hipertansiyon olgularında, genellikle bir tiazid diüretikle kombine edilerek kullanılabilirse de günümüzde sadece gebelerdeki hipertansiyonda kullanılması tavsiye edilmektedir. Gebelikte gelişen hipertansiyonda tavsiye edilen 3 antihipertansif ilaçtan biridir. Diğerleri labetolol ve yavaş salımlı tablet şeklindeki nifedipin'dir. Metildopa bu indikasyonda yeterli derecede etkili ve gebelerde güvenlidir. Ağız yolundan başlangıçta günde 2-3 kez 250 mg dozunda verilir; günlük doz giderek 3 g'a kadar artırılabilir. Günde 1 g'ın üstünde yan tesirleri artar. Hipotansif etkisi, rezerpinle olduğu gibi birkaç günlük tedaviden sonra başlar. Türkiyede halen pazarlanmamıştır.

Bu ilacın **en sık görülen yan tesirleri** ortostatik hipotansiyon, yorgunluk duyumsama, sedasyon ve erkeklerde seksüel işlev bozukluğudur. Sedasyon; somnolens oluşturacak ve zihinsel etkinliği küntleştirecek kadar fazla olabilir. Metildopanın yukarıda sayılan santral ve sempatolitik yan tesirlerinden başka hepatotoksik ve hematolojik yan tesirleri de vardır. Diğer özelliklerine kitabın 4. Baskısının 2. Cildinde ve 10. Baskısında (bkz. s.442) ayrıntılı olarak değinilmiştir.

DİĞER SEMPATOLİTİK İLAÇLAR: Bu grupta **monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri (pargilin gibi),** veratrum alkaloidleri (protoveratrin A ve B) ve gangliyon blokörleri gibi yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle günümüzde antihipertansif olarak genellikle kullanılmayan ilaçlar bulunur. MAO inhibitörlerinin sempatolitik hipotansif etki mekanizmalarına 70. Konuda değinilmiştir. **Veratrum alkaloidleri** baroreseptörleri stimüle ederek beyin sapındaki vazomotor merkezi inhibe ve kalp ile ilgili vagus çekirdeğini aktive ederler; böylece bradikardinin eşlik ettiği bir hipotansiyon oluştururlar (bu olaya Bezold–Jarisch fenomeni veya tesiri denilir). Veratrum alkaloidlerinin farmakolojisine Kitabın 3. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1045–46). **Gangliyon blokörleri** sempatik gangliyonlardaki aşırımı inhibe ederek kan basıncını düşürürler; bu ilaçlara 75. Konuda değinilmiştir. Adıgeçen ilaçlar yeni ilaçların çıkmasıyla uzun bir süreden beri hipertansiyon tedavisi için kullanılmayan ilaçlardır.

VII. DİREKT ETKİLİ VAZODİLATÖRLER VE POTASYUM KANAL AÇICI İLAÇLAR

Yukarıda sayılan sempatolitik veya kalsiyum antagonisti ya da ADE inhibitörü niteliğindeki vazodilatör ilaçlar dışında kalan ve antihipertansif olarak kullanılan vazodilatör ilaçlar bu grupta toplanırlar. 'Direkt' deyiminin tarihsel bir önemi vardır; çünkü bu deyim antihipertansif olarak sadece sempatolitik vazodilatörlerin bulunduğu dönemde, sempatolitik–olmayan vazodilatörler için direkt yani sempatik sistem aracılığı olmaksızın etki yapmaları nedeniyle kullanılmıştır. Aşağıdaki ilaçlardan başka, kullanılış yerlerinin özelliği nedeniyle antihipertansif ilaçların sınıflandırılmasında 8. gruba konulan sodyum nitroprusiat ve diazoksid de esasında bu gruptadır. Ortak özellikleri güçlü vazodilatör etkinlik göstermeleri yanında aşırı refleks sempatik stimülasyon yapabilmeleri ve renin salgısını artırarak belirgin su ve tuz tutulması yapmalarıdır. Bu özellik-

leri onların antihipertansif etkinliğini frenler ve belirgin yan tesirlere yol açar.

Hidralazin

Direkt etkili vazodilatör ilaçlar içinde en uzun zamandan beri kullanılandır; hipertansiyon tedavisinde ikinci sıra bir ilaç olarak yaklaşık elli yıldır yerini korumaktadır.

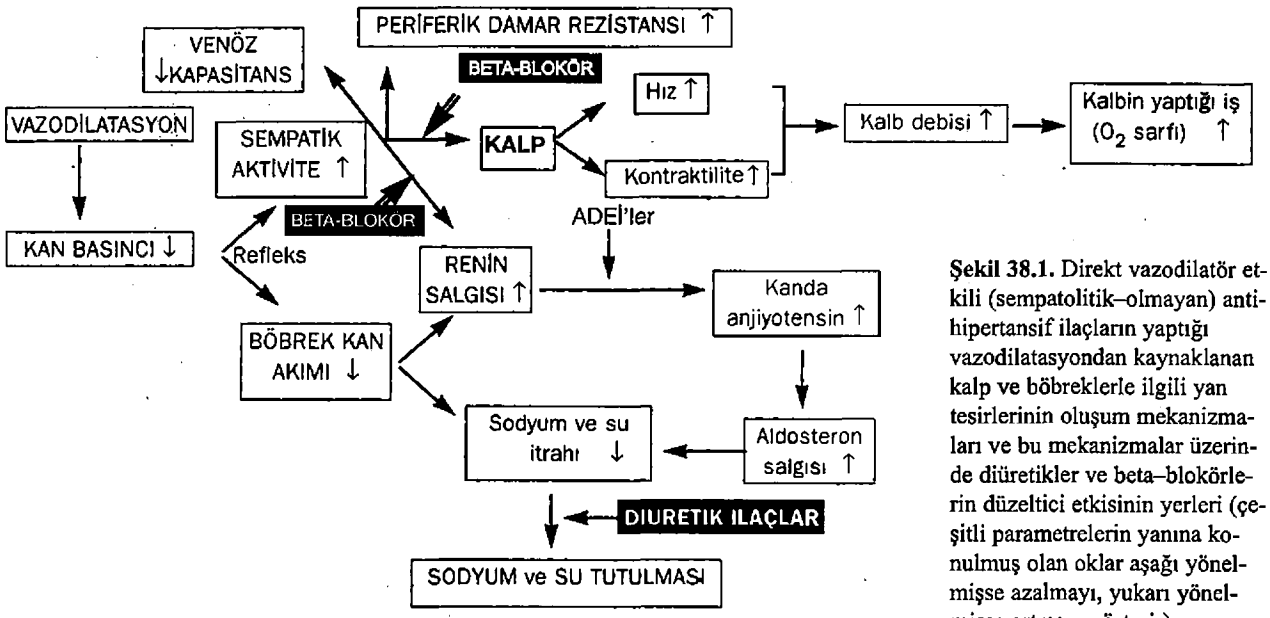
Damar düz kas hücresinde hiperpolarizasyon yapar; bunun **potasyum kanallarının açılmasına** bağlıdır. **İntraselüler depolardan sitoplazma içine Ca^{2+} salıverilmesini azaltmasının** da vazodilatör etkisine katkısı vardır. İlginç olarak damar dışındaki yapıların düz kasları üzerinde belirgin bir gevşetici etki yapmaz.

Arteriyollerin düz kaslarını gevşeterek periferik damar rezistansını önemli ölçüde (% 50–75) azaltır; venüller üzerinde belirgin bir gevşetici etkisi yoktur ve bu nedenle yaptığı hipotansiyon ortostatik nitelikte değildir. Vazodilatasyonun derecesi damar yatağına göre değişir. Böbrek ve koroner damar yataklarında kan basıncını ileri derecede düşürme durumu hariç kan akımını artırır. Antihipertansif ilaçların çoğu renal kan akımında azalma oluşturduğundan veya belirgin bir değişme yapmadığından hidralazin'in renal kan akımında oldukça fazla artma yapabilmesi onun sempatolitik ilaçlara göre bir üstünlüğü olarak kabul edilir.

Yaptığı kan basıncı düşmesi sonucu refleks olarak kalbi stimüle etmesi, fakat venöz kapasitansı artırmaması, kalp debisinin aşırı derecede artmasına neden olur, böylece kalbin yaptığı işi fazla artırır. Bu arada belirgin taşikardi ve palpitasyon (çarpıntı) yapar. Bu etkisi önlenmediği takdirde koroner damar yetmezliği olan kimselerde angina krizine ve hatta myokard infarktusu gelişmesine neden olabilir. Aynı reflekse bağlı olarak böbrekten renin salgılanmasını da aşırı derecede stimüle eder; su ve tuz tutulması yapar. Bu olaylar antihipertansif etkisine karşı tolerans gelişmesine de yol açar. Bu yan tesirleri beta-blokör ve/veya diüretik bir ilaçla kullanıldığı zaman azalır; ayrıca hidralazine tolerans gelişmesi önlenir ve daha güçlü antihipertansif etki elde edilir. Hidralazin antihipertansif ilaç olarak **tek başına kullanılmaz.**

Hidralazin, mide–barsak kanalından çabuk bir biçimde ve tama yakın bir derecede absorbe edilir; fakat ince barsak mukozasında ve karaciğerde N–asetillenmek suretiyle önemli ölçüde ilk geçiş–eliminasyonuna uğradığı için oral biyoyararlanımı hızlı asetilleyicilerde % 16 ve yavaş asetilleyicilerde % 35 dolayındadır. Genetik özellikleri nedeniyle yavaş asetilleyen kimselerde,belirli bir dozu, hızlı asetilleyici deneklerde olduğundan daha yüksek plazma konsantrasyonu oluşturur. Türk toplumunda yavaş asetilleyicilerin oranı yaklaşık % 60'tır. Yalın toksik etkileri daha çok, yavaş asetilleyicilerde görülür. Karaciğerden geçip sistemik dolaşıma girdikten sonra ekstrahepatik olarak da inaktive edilir. Hidralazin'in sistemik eliminasyonunun yarılanma ömrü kısadır (ortalama 1 saat kadar) ve ilginç olarak kişinin asetilleme durumundan bağımsızdır. Fakat tam olarak bilinmeyen nedenlerle antihipertansif etkisinin yarılanma ömrü çok daha uzundur. Bu nedenle ağızdan günde 2 kez kullanılması yeterli antihipertansif etkinlik sağlar.

Hidralazin esansiyel hipertansiyon tedavisinde **ilk ilaç olarak kullanılmaz. Orta veya ağır hipertansiyon olgularında yardımcı ilaç olarak genellikle, bir diüretik ile bir beta–blokör ilacın kombinasyonuna yeterli derecede yanıt vermeyen olgularda,** onlara kombine edilmek suretiyle kullanılır. Başlangıçta günde ağızdan günde 2 kez 25 mg verilir. Alınan yanıta göre, doz giderek günde 2 kez 50 mg'a kadar artırılabilir. Hipertansif krizde, böbrek komplikasyonları olan hipertansiyonlularda ve gebelik sırasında gelişen pre–eklampsi veya eklampsi olgularında 5–10 mg dozunda **yavaş i.v. injeksiyon** ve duruma göre **i.v. infüzyonla** uygulanır. **Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde** de kullanılabilir, tedavinin hastanede başlatılması



Şekil 38.1. Direkt vazodilatör etkili (sempatolitik–olmayan) antihipertansif ilaçların yaptığı vazodilatasyondan kaynaklanan kalp ve böbreklerle ilgili yan tesirlerinin oluşum mekanizmaları ve bu mekanizmalar üzerinde diüretikler ve beta–blokörlerin düzeltici etkisinin yerleri (çeşitli parametrelerin yanına konulmuş olan oklar aşağı yönelmişse azalmayı, yukarı yönelmişse artmayı gösterir).

tavsiye edilir. Bu indikasyonda başlangıçta ağızdan günde 3-4 kez ağızdan 25 mg verilir, günlük doz 4 kez 50-75 mg'a kadar artırılabilir (bkz. 42. Konu). Bu indikasyonda tek başına değil, izosorbid dinitrat gibi uzun etkili bir nitratla birlikte kullanılmalıdır. Türkiyede halen pazarlanmamaktadır.

Hidralazin görece fazla **yan tesir** oluşturan bir ilaçtır. Günlük doz 100 mg'ı geçmiyorsa yan tesir insidensi görece düşüktür. Tek başına kullanıldığında kalpte yaptığı aşırı uyarıya bağlı yan tesirleri yukarda belirtilmiştir. En sık görülen diğer yan tesirleri bulantı, kusma, başağrısı, iştahsızlık, diyare, taşikardi ve palpitasyondur. Belirgin derecede postural hipotansiyon yapmaz. Myokard iskemisine bağlı olarak EKG'de S–T segmentinde depresyon yapabilir. Burun tıkanıklığı, uyuşukluk hali, tremorlar ve ruhsal depresyon oluşturabilir.

Hidralazin'in uzun süre ve yüksek dozda kullanılması, sistemik lupus eritematosusu (SLE) taklit eden bir iyatrojenik **lupus sendromu** ve ayrıca polinörit oluşturur (bkz. 11. Baskı, s.380).

Diğer potasyum kanal açıcı ilaçlar

Minoksidil: Hiperpolarizasyona yol açan membran potasyum kanalların ATP'ye bağımlı olanları açıp damar düz kas hücrelerini hiperpolarize etmek suretiyle arteriyollerin düz kaslarını gevşetir, fakat venüller üzerinde belirgin bir genişletici etki yapmaz. Karaciğerde **minoksidil sülfat** konjugatına dönüştükten sonra etkinlik kazanır. Farmakolojik etki kalıbı nitelik bakımından hidralazin'inkine benzer; fakat etkililiği daha fazladır. Hidralazin'inkinden daha fazla ve daha uzun bir arteriyoler vazodilatasyon yapar.

Bir diüretik ve bir beta-blokör ilaçla birlikte ağır hipertansiyon hastalarının tedavisinde kullanılır. Ağızdan günde 4-50 mg dozunda verilir. Losyon şeklinde saçlı deriye sürülerek alopesi tedavisinde kullanılır. Diğer özelliklerine ve kullanılışına Kitabın 6. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.1137).

VIII. SADECE HİPERTANSİF KRİZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Aşağıdaki iki ilaç (sodyum nitroprusiat ve diazoksid) hipertansiyonun rutin teadvisinde kullanılmazlar; sadece hipertansif krizin acil tedavisinde kan basıncını kısa zamanda ve kontrollu bir şekilde çabuk düşürmek için kullanılırlar **Hipertansif kriz,** arteriyel kan basıncının aşırı derecede yükselmesinin eşlik ettiği ve girişim yapılmadığı taktirde hipertansif ensefalopati, intrakranial kanama ve akut sol kalp yetmezliği ile ona bağlı akciğer ödeminin beklendiği acil durumdur. Ağır esansiyel hipertansiyonlularda ve malign hipertansiyonda meydana gelme olasılığı yüksektir. Tedavinin amacı yukarda belirtilen **akut hedef (uç) organ zedelenmelerini önlemek veya kısıtlamak**tır. Kan basıncı ölçümlerine dayanan yerleşmiş bir tanı kriteri yoktur; ancak bu durumda diyastolik kan basıncı 115 mm Hg veya daha yüksek bir düzeyde ve sistolik kan basıncı 200 mm Hg'nin üstündedir. Yukarda sayılan ve intravenöz verilen iki ilaçtan başka,hipertansiyonun rutin tedavisinde oral yoldan verilen ilaçlar da gene oral yoldan verilmek üzere hipertansif kriz tedavisinde kullanılabilirler. Bunların bu indikasyonda kullanılışına bu kısmın sonunda, Türkiye'deki özel önemi nedeniyle kısaca değinilmiştir; şöyle ki sadece hipertansif kriz tedavisinde kullanılan ilaçlar ülkemizde eczanelerde genellikle bulunmaz, onlar yerine oral ilaçları kullanma zorunluluğu vardır.

Sodyum nitroprusiat: Kimyaca **disodyum nitroferrisyanür**'dür; molekülünde bir demir iyonuna bağlı bir nitrozo (–NO) ve 5 syanür (–CN) grubu içerir,vücutta NO ve siyanür iyonu (CN–) salıverir. Damar düz kasları üzerindeki çok mekanizmalı bir etki ile hem arteriyolleri ve hem de venülleri genişleterek kan basıncında belirgin düşme yapar. Damar dışı düz kasları da gevşetir.

Vazodilatör etkisinde birçok mekanizma rol oynar. Potasyum kanallarını açmak suretiyle ve ayrıca membranda elektrojenik sodyum pompasını aktive etmek suretiyle düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyon yapar. Reseptörle çalıştırılan kalsiyum kanallarından Ca^{2+} girişini inhibe eder. Ayrıca hücre içine geçtikten sonra nitrik oksid (NO) salıvermek suretiyle sitoplazmadaki **solübl guanilat siklaz –sGMP sistemini** aktive eder.

Sodyum nitroprusiat vücutta hızlı bir şekilde syanüre yıkılır. Syanür kısmen hemoglobin ile birleşerek onu syanomethemoglobin'e çevirir. Difüzyonla plazmaya ve dokulara geçer. Syanür, beyin dahil tüm dokularda sitokrom oksidaz etkinliğini inhibe ederek **sitotoksik tipte hipoksi** yapar. Syanür iyonu karaciğerde **rodanaz** enzimi tarafından tiyosyanat'a dönüştürülmek suretiyle yavaş bir şekilde detoksifiye edilir. Bu olayda kükürt donörü olarak, sisteinden oluşan tiyosülfata gereksinme vardır. Sodyum nitroprusiat uygulananlarda plazma syanür düzeyinin 3 µmol/L ve tiyosyanat düzeyinin 10 mg/dL düzeyini geçmemesi gerekir.

Sodyum nitroprusiat **sadece intravenöz infüzyon** suretiyle uygulanır. Hipertansif kriz olgularının sodyum nitroprusiat infüzyonu ile tedavisi **yoğun bakım ünitelerinde** kan basıncı ve kan kimyası devamlı olarak izlenmek suretiyle yapılmalıdır. Dozlamına ve yan tesirleri ile diğer özelliklerine Kitabın 11. Baskısında değinilmiştir (bkz. s.381).

Sodyum nitroprusiat uygulanmasına, antihipertansif kriz tedavisi dışında **refrakter akut konjestif kalp yetmezliğ**inin tedavisi için, cerrahi girişimler sırasında **kontrollu hipotansiyon** yapmak için, **postoperatif kanamaların kontrol altına alınması** için, disekan aort anevrizmalarının kontrol altına alınması için ve ergot alkaloidleri gibi **vazokonstriktör ilaçlarla oluşan akut zehirlenmelerin** tedavisi için de başvurulabilir.

Diazoksid: Yapısı bakımından tiazid grubu diüretiklere benzeyen, fakat diüretik olmayan bir ilaçtır. Direkt etkisiyle arteriyolleri gevşetir.İntravenöz injeksiyonla verildiğinde belirgin ve uzun süren bir kan basıncı düşmesi yapar (Diğer özellikleri için bkz. 12. Baskı 38. Konu).

Hipertansiyonun rutin tedavisinde kullanılan ilaçların hipertansif kriz tedavisinde kullanılışı

Kaptopril, nifedipin, labetolol, ve klonidin yüksek dozlamda ağızdan verilerek hipertansif kriz tedavisinde denenmişler ve yararlı bulunmuşlardır. **Kaptopril** ağızdan 25 mg dozunda verilir ve bu doz 1–2 saat ara ile, gerekirse tekrarlanır. Etkisi yaklaşık yarım saatte başlar ve bir saatte doruğa erişir, son dozdan sonra 6 saat içinde etkisi geçer. **Nife-**

dipinin hızlı salımlı tableti 10–20 mg dozunda çiğnenip su ile yutulmak suretiyle alınır; etkisi yaklaşık yarım saatte başlar ve bir saatte doruğa erişir. Bir–iki saat sonra tekrarlanır, etkisi son dozdan sonra 3–5 saat içinde geçer. **Labetolol** hipertansif kriz tedavisi için 50 mg yavaş i.v. injeksiyonla en az bir dakikada verilir; gerekirse 5 dakika sonunda tekrarlanır. Aşırı bradikardi olmuşsa 0.6 mg atropin sülfat injekte edilir; gerekirse 3 kez daha tekrarlanır. Labetolol 2 mg/dakika hızında i.v. infüzyonla toplam 50–200 mg dozuna kadar verilebilir. Türkiyede halen pazarlanmamıştır. Diğer özelliklerine Kitabın 10. Baskısında değinilmiştir. Klonidin de aynı amaçla kullanılabilir (bkz. 9. Baskı 1 Cilt, s.450).

PÜLMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONDA KULLANILAN İLAÇLAR

Kanı kalbin sağ ventrikülünden akciğer kapilerine taşıyan pülmoner arter içinde düşük basınçlı (sistolik 25, diyastolik 8 mmHg ve ortalama kan basıncı 12 mmHg), düşük rezistanslı ve yüksek akım hızlı bir dolaşım vardır. Pülmoner hipertansiyon, esansiyel hipertansiyona göre seyrek görülen bir durumdur. Primer şekli nadir görülür; olguların çoğu ikincil (sekonder) pülmoner hipertansiyondur ve akciğer bozukluklarına (amfizem, fibrozis, vaskülit, akciğer rezeksiyonu gibi) bağlı olarak kronik hipoksi ve asidoz sonucu akciğer kapilerlerinde vazokonstriksiyon gelişmesine bağlıdır. Ayrıca pülmoner ven basıncının, sol ventrikülün yetmezliği veya uyuncunun azalması, mitral stenozu, pülmoner veno-oklüzif hastalık, konstriktif perikardit veya mediyastinin basınç yapması sonucu artmasına bağlı "post-kapiler" pülmoner hipertansiyon şeklinde ya da pülmoner embolizm (tromboembolizm ya da tümör embolisi gibi) sonucu gelişebilir.

Tedavisi için halen beş vazodilatör ilaç (iloprost ve bozentan, sildenatil, sitaksentan ve epoprostenol) onaylanmıştır.

İloprost, prostaglandin türevi prostasiklinin stabil bir analoğudur (bkz. 89. Konu). Akciğer arteriyollerinde ve kapilerlerinde güçlü bir vazodilatasyon yapar ve artmış olan vasküler rezistansı düşürür. Primer pülmoner hipertansiyonda nebülize edilmiş solüsyon içinde günde 6-9 kez 2.5-5 mikrogram dozunda inhale edilmek suretiyle uygulanır. Hipotansiyon, ciltte vazodilatasyon, senkop, baş ağrısı ve trizmus (çene kilitlenmesi) yapar. Çok pahalı bir ilaçtır.

Bozentan, güçlü vazokonstriktör etkili bir lokal hormon (otakoid) olan endotelin'in ET_A ve ET_B reseptörlerini bloke ederek vazodilatasyon yapar. Pülmoner arteriyel hipertansiyonda ağızdan günde 2 kez 62.5-125 mg dozunda verilir. Dispepsi, hipotansiyon, kızarma, çarpıntı ve kaşıntı yapar. Karaciğeri bozabilir. Çok pahalı bir ilaçtır.

Diğer ilaçlar: Tip 5 fosfodiesteraz inhibitörü **sildenafil** ve **tadalafil**'den (bkz. 39. Konu) ilki pülmoner hipertansiyonda ağızdan günde 3 kez 20 mg dozunda ve ikincisi günde bir kez 40 mg dozunda kullanılır. Bosentan benzeri bir endotelin antagonisti bir ilaç olan **ambrisentan sodyum** günde bir kez ağızdan 10 mg verilir. Epoprostenol (prostasiklin) (bkz. 89. Konu) hızlı yıkılan bir ilaçtır (eliminasyon yarılanma ömrü 3 dakika), i.v. diğer ilaçlara yanıt vermeyen olgularda infüzyonla acil durumlarda uygulanır.

Antihipertansif İlaçların Klinik Farmakolojisi

Hipertansiyon ile ilgili sınırlar ve sınıflandırmalar

Hipertansiyon ile normal arteriyel kan basıncı (normotansiyon) arasındaki sınır ve hipertansiyonun sınıflandırılması: Nüfus içinde bireylerin arteriyel kan basıncının dağılımı, normal Gauss eğrisine uyar. Bu nedenle hipertansiyon ile normotansiyon arasındaki sınır, esas olarak itibaridir. Hipertansiyon tanısı koymak için sistolik veya diyastolik basınçtan mutlaka ikisinin birden sınır değerlerin üstüne çıkması gerekmez. **Diyastolik basınçtaki yükselme genellikle daha önce ortaya çıkar.**

Arteriyel kan basıncı yaşla paralel olarak normal bir yükselme gösterdiğinden eskiden yaşa göre ayarlanmış sınırlar esas alınmaktaydı.

A.B.D'de YKBÖOT-OUK (Yüksek Kan Basıncının Ortaya Çıkarılması, Eğitim ve Değerlendirilmesi Ortak Ulusal Kurulu'nun (Joint National Committee on Detection, Education and Treatment of High Blood Pressure) en son, 2003'te yayımlanan **yedinci raporunda (OUK/JNC 7)** yaş durumu dikkate alınmamaktadır. Bu rapora göre kişiler, kan basıncı durumuna göre **4 gruba ayrılmaktadır.** Bu raporda belirtilen **normal tansiyon** ve hipertansiyonun **ön-hipertansiyon**/"prehypertension" dönemi, **evre 1** ve **evre 2** (ağır) şekillerinin **sınırları** ile **tedavi yaklaşımları** Tablo 38.6'da gösterilmiştir (Chobanian, 2003). Bu sınıflandırmada hastanın sistolik ve diyastolik basınçları farklı kategoriye düşerse hastanın kan basıncını sınıflandırmak için yüksek olanın kategorisi esas alınır. Ancak, diyastolik basınç 90 mm Hg'nin altında olduğu halde sistolik basınç 140 mm Hg'nin üstünde ise **izole sistolik hipertansiyon** tanısı konur.

Tedavi gereği:

Avrupa Hipertansiyon Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Kılavuzunun hipertansiyon sınıflandırması (Guidelines Committee, 2003), JNC 7'ninkinden biraz farklıdır. **Hipertansiyonsuz durum:** (i) **optimal** (120/80 mmHg>)* (ii) **normal** (120-129/80-84) ve (iii) **yüksek normal** kan basıncı (130-139/85-89) olarak **üç basamağa ayrılmıştır. Hipertansiyon** OUK/JNC7 raporundaki gibi 2 değil, **3 basamağa (evreye) bölünmüştür: "1. basamak (hafif) hipertansiyon"** (140-159/90-99), **"2. basamak (orta derecede) hipertansiyon"** (160-179/100-109) ve **"3. basamak hipertansiyon"** (180≤/110≤). Bu sınıflandırmada yüksek normal kan basıncı durumu, JNC 7'deki ön-hipertansiyona eşdeğer sayılabilir.

Avrupa Kılavuzu prognozu nicelendirmede yol göstermek üzere normal ve yüksek normal kan basıncı düzeyleri için ve hipertansiyonun 3 basamağının her biri için, (i) **risk faktörlerinin** olmaması, (ii) 1-2 risk faktörü veya (iii) 3 ya da daha fazla sayıda risk faktörü ya da (iv) **uç-organ hasarı** ya da **diyabet** bulunmasına ve (v) **birlikte bulunan klinik durumlara** (serebrovasküler hastalık, kalp hastalığı, böbrek hastalığı, periferik damar hastalığı ve ilerlemiş retinopati gibi) göre: **ortalama** (average) **risk, hafif ilave risk** (low added risk), **orta ilave risk, yüksek ilave risk** ve **çok yüksek ilave risk** olmak üzere **5 risk kategorisi** ayırt eder. Yüksek normal kan basıncı kategorisindeki hastalar-

*sistolik/diyastolik

TABLO 38.7

UOK/JNC 7 Raporuna (Chobanian ve diğ., 2003) göre erişkinlerde hipertansiyonun sınıflandırılması ve tedavi esasları

Sınıflandırma	Sistolik kan basıncı mmHg		Diyastolik kan basıncı mmHg	Yaşam biçimini değiştirme	Başlangıçtaki ilaç tedavisi	
					Gerektiren yan indikasyon yok	Gerektiren yan indikasyon var
Normal	120>	ve	80>	Tavsiye edilir	–	–
Ön-hipertansiyon	120-139	veya	80-89	Gerekir	Antihipertansif ilaca gerek yok	Yan indikasyona yararlı ilaç(lar)
Evre 1 hipertansiyon	140-159	veya	90-99	Gerekir	Olguların pek çoğunda tiazid tipi diüretik; ADEİ, ARB, beta-blokör, KKB veya kombinasyon düşünülebilir.	Yan indikasyonlara yararlı antihipertansif ilaç ve gerekirse diğer antihipertansif ilaçlar (diüretikler, ADEİ, ARB, beta-blokör, KKB)
Evre 2 hipertansiyon	160≤	veya	100≤	Gerekir	Pek çok olguda iki ilaç kombinasyonu (genellikle tiazid-tipi diüretik ve ADEİ *veya* ARB *veya* beta-blokör *veya* KKB	Yan indikasyonlara yararlı antihipertansif ilaç ve gerekirse diğer antihipertansif ilaçlar (diüretikler, ADEİ, ARB, beta-blokör, KKB)

ADEİ: anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: anjiotensin reseptör blokörü; KKB: kalsiyum kanal blokörü.

da JNC 7'deki ön-hipertansiyon kategorisindekine benzer bir şekilde Avrupa Kılavuzu standart olarak yaşambiçimi değişikliği tavsiye eder. *Yüksek ya da çok yüksek risk varsa ilaç tedavisi tavsiye edilir.*

JNC 7'ye göre evre 1 ve evre 2'de risk faktörleri **bulunsun veya bulunmasın ilaçla tedavi gerekir.** Risk faktörü (Tablo 38.8) bulunup bulunmaması, **sadece ön-hipertansiyon dönemindeki** hastalarda ilaçla tedaviye gerek olup olmadığını saptarken önemlidir ve bu durumda **risk faktörü yoksa ön-hipertansiyonlularda ilaçla tedavi,** sadece, antihipertansif ilacın diğer bir terapötik etkisine (örneğin antianginal veya antiaritmik etki, hipolipidemik etki, anti-migren etki, konjestif kalp yetmezliğini düzeltici etki vb. gibi) yanıt veren diğer bir klinik durum, özel deyimiyle **tedavi gerektiren yan indikasyon** varsa yapılır ve yan indikasyonun yanıt verdiği antihipertansif ilaç kullanılır. Yan indikasyon yoksa, *ilave risk faktörü olmayan ön-hipertansiyonlu bir hastada ilaçla tedaviye geçilmez.*

JNC 7'ye göre **ön-hipertansiyonlu hastada** hipertansiyon dışında **en az ilave bir risk faktörü** varsa, kan basıncı sistolik 130 mmHg ve diyastolik basınç 80 mmHg'nin üstünde olduğu takdirde tedavi uygulanır ve kan basıncının bu sınırların altına düşürülmesi hedeflenir.

Antihipertansif tedavinin etkililiğini değerlendiren epidemiyolik incelemeler

Esansiyel hipertansiyon **çok cepheli bir kardiyovasküler hastalıktır** ve arteriyel kan basıncının yükselmesi hastalığın dışardan gözüken tek temel belirtisidir. İlaçla kan basıncının düşürülmesi, klinik bakımdan yarar potansiyeli olan bir farmakolojik etkidir, ancak hastalığın gelişmesinin yavaşlatılması veya durdurulması anlamına gelmeyebilir. Dolayısıyla yükselmiş olan kan basıncının düşürülmesi, tedavinin, **"yerini tutucu" (surrogate) hedef-noktasıdır** (end-point). Başka bir deyişle, antihipertansif tedavinin, nihai amacın gerçekleşmesini (klinik hedef-noktayı) sağladığı yani **uç–organ hasarının ve ikincil klinik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesini** ve bunlara bağlı **ölümün azaltılmasını** sağladığı kanıtlanmalıdır. Bu nedenle antihipertansif ilaç tedavisinin, hastalığın gelişmesine bağlı komplikasyonları yani **morbiditeyi** ve bu komplikasyonlara bağlı **mortaliteyi** düşürüp düşürmediği çok sayıda epidemiyolojik incelemelerle araştırılmıştır.

Bu incelemeler, ilaçla tedavinin esansiyel hipertansiyonda morbidite ve mortaliteyi düşürdüğünü açık bir şekilde göstermiştir; ancak hafif hipertansiyon olgularında tedavinin böyle bir yararı olduğu bazı incelemelerde gösterilememiştir. Ayrıca çok sayıda incelemede hipertansiyonun komplikasyonlarının çoğu, ilaçla tedavi ile azaltıldığı halde, bunlardan bazılarında, örneğin koroner kalp hastalığına bağlı olay insidensinde (myokard infarktusu dahil) azalma görülmemiştir; bu durumun, antihipertansif ilaçların bazılarının (diüretikler gibi), kan basıncını düşürmelerine bağlı yararları yanında zıt yönde etkinlik gösteren zararlı metabolik yan tesirler (lipid ve glukoz metabolizması üzerindekiler gibi) yapmalarına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, koroner arter hastalığının çok faktörlü bir etiyolojiye dayanması ve kronik bir hastalık oluşu da rol oynayabilir.

Bu konuda büyük sayıda hasta üzerinde çoğu, rastgellenmiş ("randomize") olarak plasebo-kontrollu klinik deneme (randomized, placebo-controlled clinical trial) şeklinde binlerce hastada yapılan başlıca çalışmalar ve sonuçları Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Daha yeni çıkan ilaçlar olan ADE inhibitörleri ve özellikle anjiotensin reseptör blokörlerini de kapsayan büyük çaplı yeni denemelerin adları s.361-363'te belirtilmiştir.

Esansiyel hipertansiyonda ilaçla tedavinin niteliği ve amacı

Esansiyel hipertansiyonda tedavinin, antihipertansif ilaçlarla yapılması esastır. Hastalığın arteriyel kan basıncının yüksekliğinden başka bir belirtisinin bulunmadığı ve bazen uzun yıllar süren komplikasyonsuz döneminde **bir şikayet ve semptom yok diye tedaviye başlamamak hatadır.** Bu noktanın vurgulanmasının nedeni, belirti olmaması karşısında hastanın tedaviye önem vermemek istemesi ve uyuncunun düşük olmasıdır; ancak hafif hipertansiyonlu olgularda ilaçla tedaviye başlanmayabilir. Tedavi gereğini gösteren sistolik/diyastolik basınç düzeyleri yukarıda belirtilmiştir. Esansiyel hipertansiyon olgusunun, hekime ilk başvurusundaki ilk kan basıncı ölçümünden sonra üç hafta içinde belir-

*sistolik/diyastolik

TABLO 38.8

Kardiyovasküler morbidite ve mortalite için risk faktörleri (Chobanian ve diğ., 2003'e göre)

Majör risk faktörleri	Uç-organ hasarı
- Hipertansiyon*	- Kalpte
- Obezite (BMİ[1]≥30)*	• Sol ventrikül hipertrofisi
- Dislipidemi*	• Stabil angina veya önceden Mİ[3] geçirmiş olma
- Diabetes mellitus*	• Önceden koroner revaskülarizasyon[4] yapılmış olması
- Sigara içme	• Kalp yetmezliği
- Fiziksel etkinlik azalması	- Beyin
- Mikroalbüminüri veya tahmin edilen tGFH[2]<60 ml/dak	• İnme veya geçici iskemik atak
- Yaş (erkeklerde 55<, kadınlarda 65<)	- Kronik böbrek hastalığı
- Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü (erkeklerde 55 yaş> veya kadınlarda 65 yaş>)	- Periferik arter hastalığı
	- Retinopati

* Metabolik sendrom bulgularıdır. 1. BMİ: vücut kitle indeksi = vücut ağırlığı (kg) / boy'un (metre) karesi. 2. GFH: glomerül filtrasyon hızı. 3. Mİ: myokard infarktusu. 4. Revaskülarizasyon: koroner arter baypas ameliyatı veya perkütan anjiyoplasti yapılmış olması veya stent konulmuş olması ya da endarterektomi yapılmış olması.

li aralarla tekrar kan basıncı ölçülmeli ve böylece kan basıncı yüksekliğinin sabit bir bulgu olup olmadığı belirlenmelidir. Ayrıca gerekli muayene ve analizler yaptırılmalıdır. Böylece hastanın hipertansiyon derecelerinden hangisine girdiği risk faktörleri ve uç-organ hasarı olup olmadığı belirlenmelidir.

Hipertansiyonlu hastada, ilaçla tedavide ilke olarak **eskiden** kan basıncının **140/90 mm Hg'lik sınırın altındaki normotansiyon düzeyine** düşürülmesi hedef alınırdı; bazı otoriteler (örneğin The Joint British Societies, bk. BNF55,2008) bu görüşü hala sürdürmekle beraber artık bu sınır JNC 7'de **130/80 mmHg düzeyine indirilmiştir.** Diyabetliler ve böbrek fonksiyon bozukluğu oluşmuş hastalar gibi yüksek risk grubunda, kan basıncının bu sınırın da altına indirilmesi özellikle önemlidir.

Ancak tedavide hedef alınan sınır ülkelere göre değişebilmektedir. Örneğin İngiltere'de Ulusal Sağlık Servisi (NAS) başlangıçtaki sistolik basıncı 140-159 veya diyastolik basıncı 90-99 mmHg olan hastalardan, kardiyovasküler komplikasyonlar, uç-organ hasarı ve diyabet bulunmayan hastalarda yaşam biçimi değişikliği tavsiye edilmesini ve ayda bir kan basıncı ölçümü yapılmasını, eğer ölçümler sürekli bu sınırlar arasmda çıkarsa ve *10 yıllık kardiyovasküler risk* %20 veya daha fazlaysa ilaçla tedaviye başlanmasını tavsiye eder. Hedef sınır sistolik için 140 mmHg'nin altı ve diyastolik için 90 mmHg'nin altı olarak belirlenmiştir. Fakat yerleşmiş aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya diyabet ya da kronik böbrek yetmezliği olanlarda hedefin sırasıyla 130'un altı ve 80'in altı olmasını tavsiye eder (Joint Formulary Committee, 2011).

Eskiden özellikle diyastolik kan basıncının kontrol altına alınması üzerinde durulurdu. Yeni klinik denemelerde sistolik kan basıncının hedef sınırların altına indirilmesine daha fazla önem verilmektedir.

Kan basıncının hızlı bir şekilde ve/veya fazla düşürülmesi ortostatik hipotansiyona bağlı şikayetleri artırır; ayrıca ilacın gereğinden fazla dozda verilmiş olması anlamına gelebilir ve bu nedenle diğer yan tesirlerin de şiddet ve sıklığını artırabilir. Uzun süre tedavi edilmeden kalmış orta ve özellikle ağır hipertansiyon olgularında kan basıncı yukarıda belirtilen 140/90 mm Hg ve özellikle 130/80 mm Hg sınırının altına düşürülürse ve bu, hızlı bir şekilde yapılırsa istenmeyen durumlar ortaya çıkabilir; çünkü böyle bir işlem, damarlarındaki daralma nedeniyle ancak yüksek perfüzyon basıncı ile yeterli kan akımı alabilen yaşamsal önemli organlarda (kalp, beyin ve böbrekler gibi) kanı iten gücü düşürür ve lokal dolaşım yetmezliğine bağlı akut komplikasyonlara neden olabilir. Böbrekteki dolaşım yetmezliğine bağlı itrah azalması diyalizle düzeltilebildiği halde, kalp ve beyindeki bozukluğa karşı o kadar etkili bir yöntem yoktur. Bu nedenle yukarıda belirtilen nitelikleri gösteren hipertansiyonlularda, kan basıncı bu organların dolaşımında yetmezlik oluşturmayacak derecede düşürülmelidir; böyle bir özel durumda diyastolik kan basıncının 95–100 mm Hg olması ile bile yetinilebilir. Örneğin kan basıncı değerleri 220/150 mm Hg olan ağır hipertansiyonlu olgularda kan basıncı birden 140/90 mm Hg'ye veya altına düşürüldüğünde beyin kan akımının azaldığı, 100/70'e düşürüldüğünde ise serebral iskemi belirtilerinin ortaya çıktığı görülmüştür.

Diyastolik kan basıncının fazla düşürülmesinin zararlı olduğunu ileri süren J şeklindeki eğri kavramı yeni denemelerde doğrulanmamış ve bu kavram önemini kaybetmiştir (bkz. 9. Baskı, 1. Cilt, s.453).

Hipertansiyonlu hastada damar çeperinin uzun süre yüksek basınca maruz kalması, **ateroskleroz gelişmesinde** bir risk faktörüdür. Kalbin ön yükünün (post–şarjın) artması zamanla adaptif bir mekanizma ile **sol ventrikül hipertrofisi** ne neden olur. Bu, genellikle konsantrik nitelikte bir hipertrofi şeklindedir yani ventrikül çeperi ventrikül lümenini daraltacak şekilde çepeçevre kalınlaşır. Myokard kitlesinin artmış olması kısmen fibrozise, kısmen de kas kitlesinin çoğalmasına bağlıdır. Bu durum sol ventrikülün dolmasını (diyastol sırasındaki uyuncunu) bozar, koroner dolaşımın rezervini azaltır ve myokardın oksijen gereksinimini artırır. Ventriküler aritmi riskini yükseltir. Zamanla diyastolik ve daha sonra sistolik disfonksiyona bağlı konjestif kalp yetmezliği gelişir (bkz. 42. Konu). **Framingham Kalp İncelemesi**nde (Kannel, 1983), sol ventrikül hipertrofisi gelişmesi ile birlikte myokard infarktusu, konjestif kalp yetmezliği (KKY), ani ölüm ve diğer kardiyovasküler olay riskinin 6–8 kez arttığı kanıtlanmıştır. KKY geliştiğinde ventrikül dilate olur ve hipertrofi eksantrik nitelik kazanır. Bütün antihipertansif ilaç gruplarının arteriyel kan basıncını düşürmelerine karşın, sol ventrikül hipertrofisi ve onun komplikasyonları üzerine etkileri farklı olur (Messerli ve Ketelhut, 1993). Kalsiyum kanal blokörleri, ADE inhibitörleri, beta–blokörler ve prazosin kan basıncı düşmesine paralel olarak sol ventrikül hipertrofisini azaltırlar. En fazla azalma ADE inhibitörü ve anjiotensin reseptör blokörleri ile tedavi edilenlerde olur. Hidralazin ve minoksidil gibi direkt vasodilatör ilaçlar hipertrofiyi azaltmazlar veya çok az azaltırlar. Diüretiklerin, incelemelerin çoğunda hipertrofiyi azaltmadıkları görülmüştür. Bu durum, sol ventrikül hipertrofisi gelişmesinde de arteriyel kan basıncı yükselmesi yanında, belki ondan da fazla, bazı hümoral, lokal ve/veya sinirsel faktörlerin (renin–anjiotensin sistemi, bir büyüme faktörü olan anjjiotensin dahil ve sempatoadrenal stimülasyon gibi) rol oynayabildiğini gösterir.

Hipertansiyon tedavisinde başlangıçta tek bir ilaçla **(monoterapi)** kan basıncı istenilen düzeyde tutulabilir. Daha sonra **iki ilacın kombinasyonu** kullanılır. Gerekirse ilaç sayısı basamaklı olarak daha da artırılır. İkili kombinasyonlara ve basamaklı tedaviye Kitabın 10. Baskısında değinilmiştir (bkz. s.461-462).

Antihipertansif tedavide kullanılan antihipertansif-dışı ilaçlar: Hipertansiyona, sıklıkla hiperkolesteroleminin eşlik etmesi ve bu iki patolojik durumun koroner kalp hastalığı (KKH), inme ve diğer kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesinde başta gelen risk faktörleri olması nedeniyle antihipertansif ilaçlarla birlikte kolesterol düşürücü ilaçlar olan **statinler (bkz.** 44. Konu) sık olarak kullanılır. Amlodipin (5 veya 10 mg) ve atorvastatin (5, 10, 20, 40 veya 80 mg) içeren sabit kombinasyon şeklindeki tablet preparatlar bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Hiperkolesterolemili hipertansiyon hastalarında statin ile kombine tedavinin kardiyovasküler komplikasyonları önlemedeki ilave yararı, son olarak, her biri 10.000'den fazla hastada yapılan ALLHAT-LLT (2002) ve ASCOT-LLA (2003) çalışmaları ile kanıtlanmıştır.

Hipertansiyonlu hastalarda trombotik kardiyovasküler komplikasyonlara karşı koruma bakımından primer (birincil) profilaksi için (özellikle yüksek riskli olanlarda) ve KKH, inme, geçici iskemik atak veya periferik arter hastalığı olan olgularda ikincil profilaksi için **aspirin** (günde genellikle 75 mg, bak 45. Konu) tavisiye edilir.

Hipertansiyona zemin yaratan ve onun komplikasyonlarını artıran ateroskleroz olayının gelişmesinde damar çeperinde lipid oksidasyonunun rol oynadığı varsayımına dayanarak **antioksidan ilaçlar** (E vitamini, beta-karoten ve askorbik asid gibi vitaminler ve vitamin-dışı antioksidanlar) sık olarak tavsiye edilir. Bunların bir yararının olmadığı, 20.000'dan fazla hasta üzerinde yapılan Heart Protection Study (HPS) adlı deneme ile kanıtlanmıştır.

Yaşambiçimini değiştirme (Non–farmakolojik tedavi): Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda hafif olgularda tek başına ve ilerlemiş olgularda ilaçla tedaviye yardımcı olarak non–farmakolojik tedavi yöntemlerine başvurulması yarar sağlar. Bu yöntemlerin bir bölümü, **diyet modifikasyonu** esasına dayanır. Aşağıda açıklandığı gibi, şişman hastalarda **kilo azaltılması** kan basıncını belirgin derecede düşürebilir ve ilaca yanıtı artırabilir. **Düşük sodyum diyeti** genellikle yararlıdır. Günlük sodyum alımındaki fazlalığın hipertansiyon gelişmesini artırdığı, epidemiyolojik incelemeler, diyet denemeleri, hayvan deneyleri ve klinik incelemelerle kanıtlanmıştır. Ayrıca çeşitli denemelerin çoğu, sodyum alımının azaltılması ile yükselmiş kan basıncında büyük ölçüde olmasa bile bir azalma olduğunu göstermiştir. Yirmiüç rastgellenmiş, kontrollu incelemenin meta–analizi, sodyum alımında yapılan günde 100 mmol'lük bir düşmenin hipertansiyonlularda sistolik kan basıncında ortalama 5.7 mm Hg 'lik ve diastolikte 2.7 mm Hg' lik bir düşmeye yol açtığını göstermiştir, aynı miktarda düşme normotansiflerde kan basıncında yaklaşık %50 daha az bir düşme yapar. Tuz kısıtlama ile kan basıncında düşme olan **"tuza duyarlı"** hastalar, genellikle plazma renin düzeyi düşük gruptaki hipertansiyonlulardır. Bu tür hipertansiyon yaşlılarda ve siyah ırkta daha sık görüldüğü için onlarda tuz kısıtlama kan basıncında genellikle daha belirgin bir düşme yapar. JNC 6 ve 7 raporlarında **günlük tuz alımının, sodyum alımı 100 mmol geçmeyecek şekilde** azaltılması tavsiye edilmektedir; bu sınır **günde yaklaşık 2.3 g sodyuma veya 6 g sodyum klorüre** eşdeğerdir. Bunun için hastanın tuzlu yiyeceklerden (zeytin, peynir, tuzlu balık ve diğer tuzlu et ürünleri gibi) kaçınması ve bunları bir süre suda bırakarak tuzdan elverdiğince arındırması, yemek hazırlarken fazla tuz kullanılmaması ve sofrada yiyeceklere tuz dökülmemesi yeterli olur. Ayrıca patates cipsi ve benzer hazır "atıştırma" ürünlerinden de sakınmak gerekir. 1988'de yayınlanan INTERSALT İncelemesi Batı Avrupa ülkelerinde ortalama tuz alımının günde 8–9 gram olduğunu göstermiştir. Ancak aşırı tuz kısıtlamasına gidilmemelidir; bu durum **renin–anjiotensin –aldosteron sistemi**nin aşırı derecede aktive edilmesine ve kan basıncının paradoksik olarak artmasına yol açabilir. Nitekim bazı incelemelerde tuz alımını azaltmanın kan basıncı üzerindeki etkisinin değişken olduğu ve bazı olgularda kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir. Ayrıca, diyette sodyum alımı ile kardiyovasküler mortalite arasında doğru orantı olduğunu gösteren bir çalışma da vardır (Alderman ve diğ., 1998). Bu nedenlerle aşırı sodyum kasıtlamasından kaçınmak ihtiyatlı bir yaklaşımdır. Sodyum klorür dışında sodyum tuzu içeren yiyecek, içecek ve ilaçların da bulunduğu dikkate alınmalıdır (gizli sodyum kaynakları).

Vücut ağırlığı veya vücut kitle indeksi ile arteriyel kan basıncı arasında direkt bir pozitif ilişki vardır. INTERSALT İncelemesinde ölçülen karakteristikler içinde kan basıncı ile en yakından korelasyon gösteren faktörlerin **yaş ve vücut ağırlığı** olduğu ortaya konulmuştur. **Santral obezite** (vücudun yukarı kısmında obezite) olanlarda bu

TABLO 38.9

Hipertansiyon tedavisinde yaşambiçimini değiştirme (non-farmakolojik tedavi) yöntemleri ve kan basıncında beklenen düşme (Chobanian ve diğ., 2003'e göre)

Değiştirme yöntemi	Tavsiyeler	Sistolik basınçta yaklaşık düşme
Kilo verme	Vücut ağırlığı VKİ[1] 18.5-24.9 arasında olacak şekilde sürdürülmelidir.	5-20 mmHg (kaybedilen her 10 kg için)
DASH diyetine uyma	Meyve ve sebzeden zengin ve doymuş yağ ve toplam yağ içeriği düşürülmüş diyet ve yağdan fakir süt ürünleri yenilir.	8-14 mm Hg
Fiziksel etkinliği artırma (ekzersiz)	Düzenli aerobik ekzersizler yapılır (haftada en az 4-5 gün günde en az 30 dakika yürüyüş gibi)	4-9 mm Hg
Alkol alımını azaltma	Alkol alımı erkeklerin çoğunda günde 2 içki birimini[2] (örneğin toplam 32 ml etanolu [720 ml bira, 300 ml şarap veya 60 ml rakı veya viskiyi]) ve kadınlar ile kilosu düşük erkeklerde günde 1içki birimini (15 ml etanolu) aşmamalıdır.	2-4 mm Hg

1. VKİ: "vücut kitle indeksi=vücut ağırlığı (kg) / boy'un (metre) karesi". 2. İçki birimi için ayrıca 61. Konuya bakılabilir.

korelasyon daha sıkıdır ve kardiyovasküler mortalite riski daha fazladır (santral obezitenin ölçüsü, bel çevresinin uzunluğu ile kalça çevresinin uzunluğu arasındaki oranın yani bel/kalça oranının yükselmesidir). Obezitenin kan basıncını yükseltmesinde hiperinsülinemi temel rol oynayabilir. Bir incelemede sodyum ve potasyum alımı sabit tutularak sadece kilo kaybının, yaklaşık 5 kg kayba karşılık 5.4/2.4 mm Hg (sistolik/diastolik) düşme hesabıyla kan basıncını değiştirdiği bulunmuştur (Reisin ve diğ., 1978). Genel bir sağlık önlemi olarak diyette **doymuş yağ asidi ve kolesterol alımının azaltılması** tavsiye edilir.

Hipertansiyonun evrelerine ve risklere göre yaşam biçimi ve ilaçla tedavinin yeri Tablo 38.7'de gösterilmiştir.

Günlük potasyum ve kalsiyum alımı ile arteriyel kan basıncı arasında ters bir orantı olduğu epidemiyolojik incelemelerde bulunmuştur. Ancak potasyum suplementasyonu (eklentisi, ilave olarak alımı) teorik olarak yararlı gözükürse de uygulamada sakınca yaratabilir ve uzun vadede yararlı olmadığı gösterilmiştir. Diyet içinde günde yaklaşık 90 mmol potasyum alınması tavsiye edilir. Kalsiyumun alımının da az olmaması gerekir. Magnezyum ile kan basıncı arasındaki ilişki de incelenmiş ve ilişki olmadığı bulunmuştur. Gene de günlük magnezyum alımının az olmaması tavsiye edilir.

Epidemiyolojik incelemeler, günde 20 ml saf alkol eşdeğeri üzerinde **alkollü içkinin kronik alımının**, alınan miktar ve süre ile orantılı bir şekilde hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını artırdığını göstermiştir. Bu nedenle kronik olarak alkol alanlarda günlük alımın azaltılması veya alkolun kesilmesi gerekir. Rasgellenmiş plasebo–kontrollu bir incelemede haftalık alkol alımının 425 ml'den 64 ml'ye düşürülmesinin üç hafta içinde kan basıncında ortalama 5/3 mm Hg'lik (sistolik/diastolik) düşme yaptığı kestirilmiştir. JNC 6 raporunda tavsiye edilen günlük alkollu içki alımı sınırı saf etanol üzerinden erkekler için 30 ml'dir; bu yaklaşık 720 ml biraya, 300 ml şaraba ve 60 ml rakı veya viskiye eşdeğerdir; kadınlarda ve ufak yapılı erkeklerde sınır günde 15 ml etanoldur. **Kronik sigara içimi,** kan basıncını direkt olarak artırıcı bir faktör sayılmaz; ancak ateroskleroz gelişmesini hızlandırarak hipertansiyonu olumsuz etkiler; bu nedenle kesilmesi tavsiye edilir. Hafif olgularda günlük **ekzersiz programları** ile kan basıncı ilaçsız düşürülebilir. Diğer durumlarda ilaçla tedavi ile birlikte ağır olmayan ekzersizler tavsiye edilir. Hipertansiyonlularda tavsiye edilen ekzersiz tipi **aerobik (izotonik) ekzersiz**dir (yürüme, koşma, yüzme ve bisiklete binme gibi); statik (izometrik) ekzersiz (halter ve güreş gibi) tavsiye edilmez. Ekzersizin günde 30 dakikadan az olmamak üzere yapılması uygundur; haftada 1–2 gün yapılmayabilir. Gerçekte ekzersiz, özellikle ağır olursa, kan basıncında akut olarak geçici bir artma yapar ve bu artma izometrik ekzersiz yapıldığında daha fazla olur. Ekzersizin, ekzersiz dışı sürede sempatoadrenal etkinliği azaltmak suretiyle kan basıncında uzun süreli olumlu etki yaptığı sanılmaktadır. Davranışsal tedavi yöntemlerinin uzun süreli yararı tartışmalıdır.

Yaşambiçimini değiştirmeye yönelik **başlıca yöntemler** ve **sistolik kan basıncında yapmaları beklenen düşmenin yaklaşık boyutu** Tablo 38.9'da gösterilmiştir.

Tedavinin sürekliliği ve duruma göre hafifletilmesi (stepdown): Orta ve ağır hipertansiyonda, hastaların çoğunda birden fazla ilacın etkili dozu ile tedavinin yaşam boyu sürdürülmesi gerekir. Bunların az bir kısmında ve hafif hipertansiyonluların daha büyük bir kısmında, eğer kan basıncı en az bir yıl ve sürekli olarak yeterli bir sınırın altı-

TABLO 38.10

Hipertansiyonla birlikte bulunabilen ve ilaç seçimini etkileyen diğer hastalık durumları[1]

Birlikte bulunan diğer hastalıklar veya durumlar	Tercih edilmesi gereken ilaç
Konjestif kalp yetmezliği Kronik böbrek yetmezliği Osteoporoz	Diüretikler
Stabil angina Myokard infarktusu geçirmiş olma Migren Hiperkinetik dolaşım durumu Senil temor	Beta–blokörler
Yaşlı hasta Stabil angina Paroksismal supraventriküler taşikardi (verapamil kullanılır) Migren	Kalsiyum kanal blokörleri
Konjestif kalp yetmezliği Diyabet, myokard infarktusu geçirmiş olma Hiperlipidemi Genç hasta Ağır proteinüri (kronik böbrek yetmezliği ve diyabetik nefropati) Diğer ilaçların impotans yapması	ADE inhibitörleri ve duruma göre anjiotensin reseptör blokörleri de kullanılabilir)
Selim prostat hipertrofisi	Selektif α_1-reseptör blokörleri

1. Gifford, 1989' dan yararlanarak hazırlanmıştır. Bu durumlardan bazıları (migren, senil tremor gibi) JNC7 raporunda belirtilen "yan indikasyonlar" ile örtüşür.

na düşürülebilmişse tedaviyi hafifletmek mümkün olabilir. Bu; ilacın dozunu azaltmak ve hatta, birden fazla ilacın kullanıldığı durumlarda ilaçlardan birini kesmek suretiyle yapılır. Doz azaltılması bir ilaç için yapılır ve sonra gerekirse diğer ilaç için aynı işlem uygulanır; aynı zamanda birden fazla ilacın dozu düşürülmez. İlaçların tümünün kesilmesi nadiren mümkün olabilir.

Doz azaltıldıktan veya ilaç kesildikten sonra, hipertansiyonun geri dönmesi aylarca ve hatta bir ya da bir kaç yıl sonra olabilir. Bu nedenle tedavinin hafifletilmesi işlemi sırasında hekimin hastayı uzun süre izlemesi gerekir. Tedavi hafifletilirken non–farmakolojik tedavi uygulamalarına genellikle son verilmez.

Antihipertansif ilaç seçiminde ikili–yarar (yan indikasyon) kavramı: Hipertansiyonlu hastaların genellikle yaşlı hastalar olması ve onlarda diğer kardiyovasküler bozuklukların ve diğer sistemlerle ilgili bazı hastalıkların da birlikte bulunabilmesi nedeniyle ilaç seçerken hipertansiyon yanında ona eşlik eden hastalığa karşı da etkili olan bir antihipertansif ilacın seçimi **ikili (dual) yarar** sağlar; başka bir deyişle "bir taşla iki kuş vurulmuş" olur. Eşlik eden hastalığa bu bağlamda JNC 7'de yan indikasyon denilmektedir. Bu nokta, tedavinin başlangıcında kullanılacak tek ilacı seçerken özellikle önem kazanır. Hipertansiyon ile birlikte bulunan diğer durumlar ve buna göre tercih edilmesi gereken antihipertansif ilaç türleri Tablo 38.10'da gösterilmiştir.

Esansiyel hipertansiyonun özel bazı tipleri: Bunlar arasında yüksek debili labil hipertansiyon, yaşlıların hipertansiyonu, izole sistolik hipertansiyon, malign hipertansiyon ve gebeliğe bağlı hipertansiyon bulunur. Bunlara ayrıntılı olarak Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1177–79).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. DİÜRETİK MÜSTAHZARLARI :

a) Amilorid (potasyum tutucu diüretik) içerenler)
- Moduretic Tablet (MSD): 5 mg amilorid ve 50 mg hidroklorotiazid içerir, 30 tablet/kutu

b) Triamteren (potasyum tutucu diüretik) içerenler:
- Triamteril Tablet (Deva): 50 mg triamteren ve 25 mg hidroklorotiazid içerir, 20 tablet/kutu

c) Spironolakton (potasyum tutucu diüretik) içerenler:
- Aldactone Tablet (Ali Raif): 100 mg spironolakton, 16 tablet/kutu
- Aldactone -A Tablet (Ali Raif): 25 mg spironolakton, 20 tablet/kutu
- Spironolakton - hidroklorotiazid içeren kombine müstahzarlar:
- Aldactazid Tablet (Ali Raif): spironolakton ve hidroklorotiyazit 25mg/25mg ve 50mg/50mg içeren tablet, 30 tablet/kutu

d) Rezerpin içerenler:
- Regroton Tablet (Novartis): 0.25 mg rezerpin ve 50 mg klortalidon içeren tablet. 20 Tablet/kutu.

e) Atenolol (beta-blokör) içerenler:
- Tensinor Tablet (Astrazeneca): 50 mg atenolol, 28 tablet/kutu; 100 mg atenolol, 28 tablet/kutu
- Nortan Tablet (Sanofi Aventis): 50 mg atenolol, 28 tablet/kutu; 100 mg atenolol, 28 tablet/kutu
- Atenolol - klortalidon içeren kombine müstahzarlar:
- Atexal Film Tablet (Sandoz): atenolol ve klortalidon 50mg/12.5mg ve 100mg/25mg içeren tablet, 30 tablet/kutu
- Tenoretic Film Tablet (Astrazeneca): atenolol ve klortalidon 50mg/12.5mg ve 100mg/25mg içeren tablet, 28 tablet/kutu

f) İndapamid içerenler :
- Flubest Draje (Ali Raif): 2.5 mg indapamid, 20 ve 50 draje/kutu;
- Flubest SR, Uzatılmış Salı ml ı Tablet (Ali Raif): 1.5 mg indapamid, 30 tablet/kutu
- Fludex SR Tablet (Servier): 1.5 mg indapamid, 30 tablet/kutu
- Flupamid SR Tablet (Sanovel): 1.5 mg indapamid, 30 ve 90 tablet/kutu
- Flupamid Film Tablet (Sanovel): 2.5 mg indapamid, 60 tablet/kutu

2. BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRÜ MÜSTAHZARLARI :
- Bak.: 43. Konunun sonu.

3. ALFA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRÜ MÜSTAHZARLARI :

a) Prazosin müstahzarları :
- Türkiye'de preparatı halen üretilmemektedir

b) Doksazosin müstahzarları:
- Cardura Tablet (Pfizer): 2 mg doksazosin maleat, 20 tablet/kutu; 4 mg doksazosin maleat, 20 ve 90 tablet/kutu
- Cardura XL, Kontrollü Salım Tableti (Pfizer): 4 mg doksazosin maleat 30 tablet/kutu; 8 mg doksazosin maleat, 30 tablet/kutu
- Doksura Tablet (Actavis): 2 mg doksazosin maleat, 20 tablet/kutu; 4 mg doksazosin maleat, 20 tablet/kutu
- Kardozin Tablet (Deva): 2 mg doksazosin maleat, 20 tablet/kutu; 4 mg doksazosin maleat, 20 tablet/kutu

c) Terazosin müstahzarları:
- Hytrin BP Tedaviye Başlama Paketi (Abbott): 2 mg ve 5 mg terazosin HCl, 10x2mg + 11x5mg Tablet/kutu.
- Hytrin Tablet (Abbott):5 mg terazosin HCl, 30 Tablet/kutu.
- Tezanol Tablet (Med-İlaç): 2 mg terazosin HCl, 30 Tablet/kutu.
- Teraumon Tablet (Farma_Tek): 2 mg terazosin HCl, 15 tablet/kutu; 5 mg terazosin HCl, 30 tablet/kutu

d) Alfuzosin müstahzarları:
- Xatral XL Denetimli Salım Tableti (Sanofi-Aventis): 10 mg alfuzosin HCl, 30 tablet/kutu.

4. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRÜ MÜSTAHZARLARI: Rezerpin ve guanetidin müstahzarları için bak. 9. Baskı 1. Cilt s.458)

5. SANTRAL ETKİLİ SEMPATOLİTİK MÜSTAHZARLARI:

a) Rilmenidin içerenler:
- Hyperium Tablet (Servier): 1 mg rilmenidin, 30 tablet/kutu.

b) Metildopa içerenler :
- Alfamet Film Tablet (İ.E. Ulugay: 250 mg metildopa, 30 tablet/kutu

c) Klonidin ve guanfasin müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

6. KALSİYUM KANAL BLOKÖRÜ MÜSTAHZARLARI:
- Bak.: 40. Konunun sonu.

7. ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) İNHİBİTÖRÜ VE ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRÜ MÜSTAHZARLARI :

A. ADE inhibitörü müstahzarları:

a) Kaptopril müstahzarları :
- Kapril Tablet (Mustafa Nevzat): 25 mg kaptopril, 48 tablet/kutu

- Kaptoril Tablet (Deva) : 25 mg kaptopril 50 tablet/kutu; 50 mg kaptopril, 50 tablet/kutu

b) Enalapril müstahzarları :
- Renitec Tablet (MSD): 5 mg, 10 mg ve 20 mg enalapril maleat, her biri 20 tablet/kutu
- Enapril Tablet (Sandoz): 5 mg, 10 mg ve 20 mg enalapril maleat, herbiri 20 tablet/kutu
- Konveril Tablet (Nobel): 5 mg, 10 mg ve 20 mg enalapril maleat, her biri 20 tablet/kutu
- Vasolapril Tablet (Deva) : 10 mg ve 20 mg enalapril maleat, her biri 20 tablet/kutu

c) Lizinopril müstahzarları :
- Rilace Tablet, (Sanovel): 5 mg, 10 mg, 20 mg ve 40 mg risinopril, her biri 28 tablet/kutu
- Sinopryl Tablet (Zentiva) : 5 mg, 10 mg ve 20 mg risinopril, her biri, 30 tablet/kutu

Lizinopril-hidroklorotiazid içeren kombine müstahzarlar:
- Rilace Plus Tablet (Sanovel): lisinopril ve hidroklorotiyazit 20mg/12.5mg, 28 tablet/kutu
- Sinoretic Tablet (Zentiva): lisinopril ve hidroklorotiyazit 20mg/12.5mg ve 20mg/25mg içerir, 30 tablet/kutu
- Zestoretic Tablet (Astrazeneca): lisinopril ve hidroklorotiyazit 10mg/12.5mg ve 20mg/12,5mg içerir, 28 tablet/kutu

d) Benazepril müstahzarları :
- Cibacen Divitab Tablet (MedaPharma): 10 mg benazepril HCl, 28 tablet/kutu.

Benazepril-hidroklorotiazid içeren kombine müstahzarlar:
- Cibadrex Bölünebilir Film Tablet (MedaPharma): 5 mg /6.25 mg ve 10 mg /12.5 mg benazepril / hidroklorotiazid, 28 tablet/kutu.

e) Fosinopril müstahzarları:
- Monopril Tablet (Bristol-Myers Squibb), 10 mg fosinopril sodyum, 28 tablet/kutu; 20 mg fosinopril sodyum, 20 tablet/kutu

Fosinopril-hidroklorotiazid içeren kombine müstahzarlar:
- Monopril Plus Tablet (Bristol-Myers Squibb): fosinopril ve hidroklorotiyazit 10mg/12.5mg ve 20mg/12.5mg, her biri 28 tablet/kutu

f) Kinapril müstahzarları:
- Acuitel Bölünebilir Tablet (Pfizer): 5 mg kinapril HCl, 20 tablet/kutu; 20 mg kinapril HCl 20 tablet/kutu; 40 mg kinapril HCl, 28 tablet/kutu

Kinapril-hidroklorotiazid içeren kombine müstahzarlar:
- Accuzide Film Kaplı Tablet (Pfizer): kinapril ve hidroklorotiyazit 20mg/12,5mg, 30 tablet/kutu
- Accuzide Forte Film Kaplı Tablet (Pfizer): kinapril ve hidroklorotiyazit 20mg/25mg içerir, 30 tablet/kutu

g) Perindopril müstahzarları :
- Coversyl Tablet (Servier): 5 mg ve 10 mg perindopril, 30 tablet/kutu.

Perindopril-indapamid içeren kombine müstahzarlar:
- Coversyl Plus Film Tablet (Servier): perindopril ve indapamid 5mg/1.25mg içerir, 30 tablet/kutu
- Preterax Tablet (Servier): perindopril ve indapamid 2mg/0.625mg ve 2.5mg/0.625mg içerir, 30 tablet/kutu

h) Ramipril müstahzarları :
- Delix Çentikli Tablet (Sanofi Aventis): 2.5 mg, 5 mg ve 10 mg ramipril (protect), her biri 28 tablet/kutu
- Blokace Tablet (Actavis): 2.5 mg, 5 mg ve 10 mg ramipril, her biri 30 tablet/kutu
- Revil Tablet (Nobel): 2.5 mg ve 5 mg ramipril, her biri 28 tablet/kutu

Ramipril-hidroklorotiazid içeren kombine müstahzarlar:
- Delix Plus Tablet (Sanofi Aventis): ramipril ve hidroklorotiyazit 2.5mg/12,5mg ve 5mg/25mg içerir, her biri 28 tablet/kutu
- Blokace Plus Tablet (Actavis): ramipril ve hidroklorotiyazit 2.5mg/12,5mg ve 5mg/25mg içerir, her biri 30 tablet/kutu
- Revil Plus Tablet (Nobel): ramipril ve hidroklorotiyazit 2.5mg/12,5mg ve 5mg/25mg içerir, her biri 28 tablet/kutu

i) Silazapril müstahzarları :
- İnhibace Tablet (Deva): 1 mg silazapril, 30 tablet/kutu; 2.5 mg silazapril, 28 tablet/kutu; 5 mg silazapril, 28 tablet/kutu

Silazapril-hidroklorotiazid içeren kombine müstahzarlar:
- İnhibace Plus Film tablet (Deva): silazapril ve hidroklorotiyazit 5mg/12.5mg, 28 tablet/kutu

j) Trandolapril müstahzarları:
- Gopten Kapsül (Abbott): 0.5 mg trandolapril, 20 kapsül/kutu; 2 mg trandolapril, 28 kapsül/kutu; 4 mg trandolapril, 28 kapsül/kutu

Trandolapril-verapamil içeren kombine müstahzarlar:
- Tarka Film Tablet (Abbott): verapamil ve trandolapril'i 180 mg/2 mg ve 240 mg/4 mg içerir, her ikisi 28 tablet/kutu

B. Anjiotensin reseptör blokörü müstahzarları:

a) Losartan müstahzarları:
- Cozaar Film Tablet (MSD), 50 mg ve 100 mg losartan potasyum, her biri 28 tablet/kutu
- Hilos Film Tablet (Nobel), 50 mg ve 100 mg losartan potasyum, her biri 28 tablet/kutu
- Losartil Film Tablet (Drogsan): 50 mg ve 100 mg losartan potasyum, her biri 28 tablet/kutu
- Sarvas Film Tablet (Zentiva): 50 mg ve 100 mg losartan potasyum, her biri 28 tablet/kutu

Losartan-hidroklorotiazid içeren kombine müstahzarlar:
- Hyzaar Film Tablet (MSD): losartan ve hidroklorotiyazit 50mg/12,5mg ve 100mg/12.5mg, her biri 28 tablet/kutu
- Hyzaar Forte Tablet (MSD): losartan ve hidroklorotiyazit 100mg/25mg, 28 tablet/kutu
- Co-Hilos Film Tablet (Nobel): losartan ve hidroklorotiyazit 50mg/12,5mg, 28 tablet/kutu
- Co-Hilos Forte Tablet (Nobel): losartan ve hidroklorotiyazit 100mg/25mg, 28 tablet/kutu
- Sarvastan Film Tablet (Zentiva): losartan ve hidroklorotiyazit 50mg/12,5mg ve 100mg/25mg, 28 tablet/kutu

b) Valsartan müstahzarları:
- Diovan Film Tablet (Novartis): 80 mg, 160 mg ve 320 mg valsartan, her biri 28 tablet/kutu
- Cardopan Film Tablet (Sanovel): 80 mg ve 160 mg valsartan, her biri 28 ve 98 tablet/kutu; 320 mg valsartan, 28 tablet/kutu
- Tamgard Film Tablet (Sandoz): 80 mg ve 160 mg valsartan, herbiri 28 tablet/kutu

Valsartan-hidroklorotiazid içeren kombine müstahzarlar:
- Co-Diovan Tablet (Novartis): valsartan ve hidroklorotiyazit 80mg/12,5mg, 160gm/12.5mg, 160mg/25mg, 320mg/12.5 ve 320mg/25mg, her biri 28 tablet/kutu
- Cardopan Plus Tablet (Sanovel): valsartan ve hidroklorotiyazit 80mg/12,5mg, 160gm/12.5mg ve 160mg/25mg; her biri 28 ve 98 tablet/kutu
- Co-Tamgard Tablet (Sandoz): valsartan ve hidroklorotiyazit 80mg/12,5mg, 160gm/12.5mg ve 160mg/25mg, her biri 28 tablet/kutu

Valsartan-a ml odipin içeren kombine müstahzarlar:
- Exforge Film Kaplı Tablet (Novartis): 5 mg/160 mg ve 10 mg/160 mg valsartan /a ml odipin, 28 Tablet/kutu.

c) İrbesartan müstahzarları:
- Karvea Film Tablet (Sanofi Aventis): 75 mg, 150 mg ve 300 mg irbesartan, her biri 28 tablet/kutu
- İrda Film Tablet (Nobel), 150 mg irbesartan, 28 ve 90 tablet/kutu; 300 mg irbesartan, 28 ve 90 tablet/kutu, 75 mg irbesartan, 28 tablet/kutu

İrbesartan-hidroklorotiazid içeren kombine müstahzarlar:
- Karvezide Film Tablet (Sanofi Aventis): irbersartan ve hidroklorotiyazit 150mg/12,5mg, 300mg/12.5mg ve 300mg/25mg, her biri 28 ve 90 tablet/kutu

- Co-İrda Film Tablet (Nobel): irbersartan ve hidroklorotiyazit 150mg/12,5mg ve 300mg/12.5mg, her biri 28 ve 90 tablet/kutu; 300mg/25mg, 28 tablet/kutu

d) Kandesartan müstahzarları:

- Atacand Tablet (Astrazeneca), 8 mg ve 16 mg kandesartan, her biri 28 tablet/kutu; 32 mg kandesartan, 28 ve 84 tablet/kutu
- Ayra Tablet (Sanovel): 8 mg ve 16 mg kandesartan, her biri 28 ve 90 tablet/kutu
- Tensart Tablet (Abdi İbrahim): 8 mg ve 16 mg kandesartan, her biri 28 ve 84 tablet/kutu; 4 mg kandesartan, 28 tablet/kutu

Kandesartan-hidroklorotiazid içeren kombine müstahzarlar:

- Atacand Plus Tablet (Astrazeneca): kandesartan ve hidroklorotiyazit 16 mg/12,5 mg, 28 ve 84 tablet/kutu
- Ayra Plus Tablet (Sanovel): kandesartan ve hidroklorotiyazit 16mg/12,5 mg, 28 ve 90 tablet/kutu
- Tensart Plus Tablet (Abdi İbrahim): kandesartan ve hidroklorotiyazit 16 mg/12,5 mg, 28 ve 84 tablet/kutu

e) Telmisartan müstahzarları:

- Micardis Tablet (Boehringer Ingelheim): 80 mg telmisartan, 28 tablet/kutu
- Pritor Tablet (Glaxosmithkline): 80 mg telmisartan, 28 tablet/kutu
- Telzap Tablet (Zentiva): 40 mg telmisartan, 28 tablet/kutu; 80 mg telmisartan, 28 tablet/kutu

Telmisartan-hidroklorotiazid içeren kombine müstahzarlar:

- Micardis Plus Tablet (Boehringer Ingelheim), telmisartan ve hidroklorotiyazit 80 mg/12,5mg, 28 tablet/kutu
- Pritor Plus Tablet (Glaxosmithkline): telmisartan ve hidroklorotiyazit 80mg/12,5mg, 28 tablet/kutu
- Telvis Plus Tablet (Novitas): telmisartan ve hidroklorotiyazit 80 mg/12,5mg ve 80 mg/25 mg her biri 28 ve 84 tablet/kutu

8. DİREKT ETKİLİ VAZODİLATÖR MÜSTAHZARLARI:

a) Hidralazin müstahzarları:

Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

9. HİPERTANSİF KRİZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI :

a) Sodyum nitroprusiyat müstahzarları:

- Nipruss Ampul (i.v) (Adeka): 60mg sodyum nitropurisid/5 ml, 5x5 ml ampul/kutu

b) Trimetafan kamsilat müstahzarları :

Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

39. Konu
PERİFERİK VAZODİLATÖRLER

Mustafa Birincioğlu ve S. Oğuz Kayaalp

Periferik Arter Hastalıkları Hakkında Genel bilgi • Periferik Vazodilatörlerin Sınıflandırılması • 1. Direkt Etkili Periferik Vazodilatörler • 2. Beta–Adrenerjik Reseptör Agonistleri • 3. Kalsiyum Kanal Blokörleri • 4. Adrenerjik Nöron Blokörleri • 5. Alfa–Adrenerjik Reseptör Blokörleri • 6. Diğer Periferik Vazodilatörler. Piribedil, Sildenafil ve diğer tip 5 fosfodiesteraz inhibitörleri • Vardenafil • Tadaiafil • Epoprostenol, Alfaprostadil, Endotelin–1 antagonistleri • Periferik Arter Hastalıklarında Vazodilatörlere Yardımcı Olarak Kullanılan İlaçlar. Pentoksifilin • Ginkgo biloba ekstresi • Müstahzar Örnekleri •

Periferik Arter Hastalıkları Hakkında Genel Bilgi

Periferik vazodilatörler, periferik arter ve arteriyollerin daralma ve tıkanmasına bağlı olan lokal dolaşım yetmezliklerinin tedavisinde kullanılan damar genişletici ilaçlardır. Bu tür damar hastalıkları iki farklı grupta toplanırlar ve aşağıda belirtildiği gibi, bu ayırımın farmakoloji yönünden de önemi vardır: **(i) Vazospastik hastalıklar:** Genellikle arter ve arteriyollerde organik bir lezyon yoktur; lokal sempatik tonus artmasına bağlı olarak bu damarlarda oluşan spazm sonucu, onların kan sağladıkları yerlerde lokal iskemi gelişir. Bunun tipik bir örneği **primer ve sekonder Raynaud sendromu, akrosyanoz ve soğuğa maruz kalan cilt bölgelerinde oluşan pernio (soğuk vuruğu)**'dur. Akut arteriyel tromboz ve embolizm durumlarında da tıkanan damar yatağında ikincil olarak vazospazm gelişebilir. **(ii) Arter çeperinde gelişen, genellikle ateroskleroza bağlı lezyonlar (stenoz) sonucu olan tıkanmalar:** Bunlara **kronik oklüzif arter hastalıkları da denilir. Sık görülen iki örneği arteriyosklerozis obliterans ve serebrovasküler hastalıklar** ve seyrek görülen bir örneği Buerger hastalığı (tromboangiitis obliterans)'tır. Kronik oklüzif arter hastalıklarında diğer kardiyovasküler olayların riskinde da genellikle artma olur. Bu nedenle çok yönlü tedaviye gerek olabilir. **Aterosklerotik hastalıklarda,** arter çeperine lipid toplanması, media ve intima tabakalarında düz kasların proliferasyonu, intima kalınlaşması, aterom plağı oluşması, plağın yırtılıp subendotelial dokunun çıplak kalması, çeper içi kanama ve çıplak yüzeyde veya fonksiyonu bozulmuş endotelde trombus gelişmesi damar lumenini daraltır veya tıkar. Arteriyel trombusun oluşmasında trombositlerin çepere yapışması önemli rol oynar. Normal arter dalları uygun fizyolojik uyarılarla kolayca dilate olabildikleri halde, aterosklerotik damar segmentleri bunu yapamaz; ayrıca büzücü uyarılara karşı aşırı duyarlık gösterir. Buerger hastalığında damar çeperindeki iltihap dokusu ve trombus oluşumu daralmaya ve tıkanmaya yol açar. Kardiyovasküler hastalıklarda diğer bir tıkanma nedeni **embolizmdir.** Sözkonusu hastalıklarda, ayrıca **trombositlerin aktivasyonu** sonucu agregasyon ve adezyon yetenekleri artar. Aynı zamanda, eritrositlerin fleksibilitesi (esnekliği)'nin azalması sonucu kanın viskozitesi artar **reolojik özellikleri de bozulur** ve bu da özelde kapiler kan akımının ve genelde doku kan akımının azalmasına yol açar.

Stenoz, kronik oklüzif arter hastalıklarında bölgesel dolaşımda fonksiyonel kısıtlamaya neden olur. Bu kısıtlamanın değerlendirilmesinde, onun istirahat kan akımı üzerindeki yansımasından çok, **periferik vasküler yatağın rezervindeki** (ekzersiz sırasında artma kapasitesindeki) yansıması önemlidir. Stenozun yol açtığı bölgesel kan akımı azalmasında, onun derecesi (lumenin çapında daralma), stenozlu segmentin uzunluğu ve ayrıca, kanın vizkositesi, arteriyel oksijen satürasyonu ve kollateral dolaşımın stenozu kompanse etme kapasitesi önemli rol oynar.

Periferik vazodilatörler, vazospastik hastalıkların tedavisinde başarılı olarak kullanılabilirler; spazmı çözerek iskemiyi ve ona bağlı çeşitli belirtileri tamamiyle ortadan kaldırırlar. Kronik oklüzif arter hastalıklarında ise genellikle yeterince yararlı bulunmamışlardır; ancak akut oklüzif hastalıklarda (embolizm ve akut tromboz gibi) iskemik bölgenin çevresindeki anastomozları açarak kollateral dolaşımı artırabilirler; kısıtlı ve geçici bir düzelme yapabilirler. Pernioda da terapötik değerleri önemsizdir.

Periferik damar hastalıklarının vazodilatör ilaçlarla tedavisinde amaç, dolaşım yetmezliği olan damar yatağında **kan akımının hızlandırılmasıdır;** akım hızlanmaksızın sadece damarların genişlemiş olmasının bir önemi yoktur.

Periferik vazodilatörlerin değerlendirme kriterleri: İdeal bir periferik vazodilatör ilaç aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır: (i) Sadece iskemik damar yatağında vazodilatasyon yapmalı, sağlam damar yataklarında vazodilatasyon yapmamalıdır. (ii) Kalp debisini azaltmamalıdır. (iii) Kan basıncını düşürmemelidir. Kan basıncının düşmesi hem lokal perfüzyon basıncını düşürmesi nedeniyle ve hem de baroreseptör refleks mekanizmasını deaktive edip sempatik aktiviteyi artırmak suretiyle kollateral damarların rezistansını yükseltmesinden dolayı iskemik bölgede kan akımının azalmasına yol açar. İlaç, kan basıncını düşürmeme özelliğini ekzersiz esnasında da korumalıdır. Bazı vazodilatör ilaçlar istirahat durumunda kan basıncında değişme yapmadıkları halde, ekzersiz esnasında düşme yaparlar. (iv) Yeni kollateral damar oluşumunu artırmalıdır ve iskemik dokuda metabolizmayı etkileyerek oksijen tüketimini azaltmalıdır. (v) Ağız yolundan verildiğinde yeterli derecede etkinlik göstermelidir. Bazı periferik vazodilatör ilaçların klinik denemeleri bunları i.v. yoldan vermek suretiyle yapılmıştır. İlacın bu yoldan etkin olması, ağızdan verildiğinde her zaman etkin olacağı anlamına gelmez. Periferik damar hastalıkları kronik hastalıklar oldukları ve tedavilerinin uzun süreli olması gerektiği için,bunlara karşı kullanılan ilacın ağız yolundan verildiğinde etkin olması önemlidir.

İlaçların terapötik değerlerinin kısıtlı oluş nedenleri: Oklüzif damar hastalıklarında periferik vazodilatörlerin **terapötik değerinin düşük olmasının çeşitli nedenleri vardır:**

(i) Bir damar yatağından geçen kan akımının hızı iki parametreye bağlıdır: o damar yatağında kanın geçişine karşı gösterilen **rezistans** ve kanı o damar yatağının arterine iten güç **(lokal perfüzyon basıncı)**. Son parametre, ortalama arteriyel kan basıncından ibarettir. İlaç, rezistansı ne kadar fazla düşürürse, teorik olarak kan akımını o kadar fazla artırır. Ancak periferik vazodilatörler bozulmuş damar yatağı yanında, vücuttaki sağlam damar yataklarını da genişlettiklerinden kan basıncında düşme yaparlar. Bu düşme, özellikle ekzersiz sırasında, çizgili kasların genelinde damarlarının genişlemesi nedeniyle daha belirgin olur. Böylece lokal perfüzyon basıncının azalması, kan akımının, rezistans düşmesinden beklenen derecede artmasını engeller.

(ii) Vazodiatör ilaçlar ateroskleroz veya endarterit gibi organik lezyonlara bağlı olarak daralmış ve düz kas tabakası kaybolmuş arter segmentini genişletemezler.

(iii) Yukarıda belirtildiği gibi vazodilatör ilaçlar, **lezyonlu damar yatağındaki kan akımını artırma potansiyelleri kısıtlı** olduğu halde, aynı organ içindeki normal damar yataklarında kan akımını belirgin şekilde artırırlar. Kan akımı, rezistansı daha fazla düşen normal damar yataklarına yöneleceğinden bu damar yataklarındaki vazodilatasyon, aynı organ içindeki lezyonlu yataktan geçen kan akımının azalmasına neden olur. Başka bir deyişle, vazodilatör ilacın etkisi altında sağlam damar yatakları lezyonlu damar yatağının kanını **"çalarlar"** (çalma fenomeni).

(iv) Çizgili kaslar ve diğer bazı dokularda, iskemiye bağlı olarak oluşan lokal metabolitler bu yerlerde iskemi sırasında zaten maksimum bir vazodilatasyona neden olurlar; ilacın iskemik bölge içinde kalan damarlarda **ilave bir vazodilatasyon yapmasına olanak kalmaz.** Örneğin alt ekstremite arterlerinde tıkanıklık bulunan bir hastada yürürken oluşan **intermitent klodikasyon** sırasında bacak kaslarındaki damarlar (özellikle arteriyoller) maksimum derecede genişledikleri halde gene de dolaşım yetersiz kalmakta ve ağrı oluşmaktadır. Bu durumda dışardan verilen ilacın daha fazla bir vazodilatasyon yapma payı pek kalmamıştır.

Rastgellenmiş (randomize) çift-kör deneme teknikleriyle ve subjektif düzelmeden ziyade kan akımı hızındaki değişmeyi ve diğer objektif kriterleri değerlendirmek suretiyle hastalarda yapılan incelemeler, kronik oklüzif damar hastalığında periferik vazodilatörlerin çoğunun **tedavi değerinin belirgin olmadığını göstermiştir.** Örneğin bacak arterlerinin hastalıklarında periferik vazodilatörler **ağrı (intermittent klodikasyon) oluşuncaya kadar hastanın yürüyebildiği mesafeyi ("ağrısız yürüme mesafesi"/ "pain-free walking distance")** belirgin derecede değiştirmeyebilirler. Ancak pentoksifilin'in hemoreolojik etkileriyle bu mesafeyi artırabildiği **yürüyen-zeminli ergometrede** yapılan incelemelerde hastalar üzerinde gösterilmiştir. Bu ilaçlardan bazılarının prospektüsünde serebral vazodilatör oldukları yazılıdır. Bu deyimin gerçeği yansıttığını kabul etmek güçtür. Beyin damarları, bu ilaçların genişletici etkisine karşı diğer yerlerin damarlarından daha az duyarlıdırlar. Bu organın damarları normalde mümkün olduğu kadar genişlemiş durumdadırlar. Vazospazm durumu dışında bu ilaçların beyindeki lokal dolaşım yetmezliğinin düzeltilmesinde yararlı olmaları ve beyin damarlarını selektif bir şekilde etkilemeleri kuşkuludur.

Periferik vazodilatörlerden bazıları ve nitratlar; bazı ergot alkaloidleri ve sempatomimetik ilaçlar gibi **damar büzücü ilaçlarla olan intoksikasyonların** tedavisinde antidot olarak kullanılırlar.

Periferik vazodilatörlerin sınıflandırılması

Periferik vazodilatörler; (i) Direkt etkili olanlar, (ii) Kalsiyum kanal blokörleri, (iii) Adrenerjik nöron blokörleri, (iv) Alfa-adrenerjik reseptör blokörleri ve (v) Diğer periferik vazodilatörler olmak üzere 5 grupta toplanırlar. İlk gruptaki ilaçlar vazospastik hastalıklarda etkisizdirler; oklüzif arter hastalıklarında etkili oldukları iddia edilmiştir, fakat bu iddialar çoğu kez inandırıcı bir biçimde kanıtlanmamıştır. Üçüncü ve dördüncü gruptaki ilaçlar damarlar üzerindeki sempatik tonusu inhibe ederler. Bu sempatolitik ilaçlar ikinci gruptaki kalsiyum kanal blokörleri vazospastik hastalıklarda özellikle primer Raynaud sendromunda etkilidirler. Oklüzif damar hastalıklarına çoğu zaman aterosklerozun eşlik etmesi nedeniyle statinlerle hipolipidemik ilaç tedavisi ve trombus oluşumuna karşı aspirin verilmesi de yararlı olur.

Periferik damar hastalıklarının tedavisinde kullanılan yukardaki ilaçlardan başka güçlü vazodilatör etki gösteren, fakat çeşitli sorunlarının bulunması nedeniyle periferik vazodilatör ilaç olarak pek kullanılmayan ilaçlar da vardır (metakolin, pilokarpin vb. direkt etkili parasempatomimetik ilaçlar veya histamin, plazma kininleri ve prostaglandin E_1 gibi otakoidler veya gangliyon bloke edici ilaçlar gibi). Histamin analogu bir ilaç olan **betazol** kısıtlı sayıda indikasyonda vazodilatör olarak kullanılabilir (bkz. 86. Konu).

1. DİREKT ETKİLİ PERİFERİK VAZODİLATÖRLER

Bu grupta bulunan ilaçlar sadece damar düz kaslarını değil, diğer yapıların da (mide-barsak kanalı, uterus ve üreterler gibi) düz kaslarını gevşetirler. Bunlara **müskülotrop vazodilatörler** adı verilir. Damarlar ve diğer düz kaslı yapılarda spazm hali mevcut ve düz kas hücreleri kasılmış durumda iseler, bu ilaçların gevşetici etkileri daha belirgin bir biçimde ortaya çıkar. Bundan dolayı, direkt etkili vazodilatör ilaçlar **spazmolitik** veya **antispazmodik** ilaçların bir tipini teşkil ederler; fakat Raynaud sendromu gibi lokal sempatik hiperaktiviteye bağlı damar spazmlarına karşı ağız yolundan kullanıldıklarında belirgin bir spazmolitik etki göstermezler.

Periferik damar hastalıklarının tedavisinde kullanılan direkt etkili vazodilatör ilaçların başlıcaları, papaverin, niasin ve türevleridir. Bunlar vazodilatör etkilerinin gücü bakımından diğer gruplardaki ilaçlara göre zayıf etkilidirler.

Papaverin

Afyon içinde yaklaşık % 1 oranında bulunan ve ondan veya haşhaş kapsülünden elde edilen bir alkaloiddir. Kimyaca izokinolin türevidir; hidroklorür tuzu kullanılır. Bütün düz kaslı yapıları gevşetebilir. Direkt etkisiyle düz kas-

ları gevşeten ilaçların en eskisidir. İlaçların belirli bir reseptörü etkilemeksizin ve belirli bir nöromediyatörle etkileşme yapmaksızın oluşan düz kas gevşetici etkileri, farmakoloji sözlüğünde **papaverin–benzeri** etki diye bilinir. Diğer direkt düz kas gevşeticilerin etkinlikleri, farmakoloji deneylerinde papaverin'inki ile kıyaslanmak suretiyle belirlenir. Damar düz kaslarından başka, mide–barsak kanalı, safra yolları, üreter, bronşlar ve gözdeki silyer kas gibi yapıların düz kaslarını da gevşetir.

Papaverin'in damar ve diğer yapıların düz kas hücreleri üzerindeki gevşetici nitelikteki etkilerinin hücrelerde **fosfodiesteraz enzimini inhibe etmesi** ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Bu enzim, hücrelerde adenilat siklaz enzimi tarafından ATP'nin yıkılması sonucu oluşan ve ikinci ulak görevi yapan siklik AMP'yi inaktive eder. Papaverin etkisi altında siklik AMP'nin inaktivasyonunun azalması, hücre içinde konsantrasyonunun artması damar düz kaslarının gevşemesine ve myokard hücrelerinin uyarılmasına yol açar. Ayrıca, papaverin endojen adenozin'in uptake'ini bloke ederek onun vazodilatör etkinliğini artırır. Hücreye kalsiyum girişini bloke edebilir.

Beyin damarları üzerinde diğer ilaçların çoğuna göre daha güçlü vazodilatör etkisi vardır. Aşırı dozda verildiğinde, kalpte iletim bozukluğuna bağlı aritmilerin oluşmasına neden olur. Sözü edilen kardiyak etkileri yönünden kinidine (bkz. 41. Konu) benzer. Koroner kan akımını artırmasına karşın belirtilen kalp ile ilgili etkileri nedeniyle stabil angina tedavisinde kullanılmaz.

Papaverin obstrüktif veya vazospastik hastalıklarda yeterli derecede kontrollu yöntemlerle incelenmemiştir. Yapılan kontrolsuz deneylerde alınan sonuçlar değişken bulunmuştur. Bu hastalıklarda belirtileri düzelttiğini gösteren inandırıcı bir kanıt bulunmamaktadır.

Mide–barsak kanalından tamamiyle absorbe edilir. Oldukça çabuk bir şekilde ve karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Ağızdan 100–160 mg dozunda günde 3 kez verilmek suretiyle kullanılır; fakat periferik damar hastalıklarında oral papaverin tedavisi, etkisinin şüpheli olması nedeniyle, tavsiye edilmez. İntravenöz olarak veya diğer yollardan parenteral kullanılışı, bu indikasyonda pratik değildir ve incelenmemiştir; ancak i.v. papaverin anjiyografik incelemelerde tıkanmanın organik mi fonksiyonel mi olduğunu anlamak bakımından yararlı olabilir. İntravenöz yoldan yavaş injeksiyon suretiyle 30–60 mg dozunda verilir. Başlıca **yan tesirleri,** yüz ve boyunda kızarma, bulantı, başdönmesi, başağrısı, hafif uyuşukluk hali, iştahsızlık, mide bozukluğu, kabızlık veya ishal ve alerjik cilt döküntüleridir. Papaverin'in hepatotoksik etkisi de vardır. İntravenöz injeksiyonu hızlı yapılırsa aritmilere neden olabilir. Glokom krizini başlatabilir.

Etaverin hidroklorür ve dioksilin fosfat, yapıları ve farmakolojik etkileri bakımından papaverine benzeyen ilaçlardır; ona göre bir üstünlükleri yoktur.

İnozitol nikotinat: Nikotinik asid türevidir. Oklüzif arter hastalığında etkili bir vazodilatör olduğu kanıtlanmamıştır.

Naftidrofuril oksalat

Direkt etkili bir vazodilatördür. Oklüzif arter hastalığında intermitent klodikasyona ait semptomları düzeltebilir, ağrısız yürüme mesafesini uzatabilir. Bu ilacı alanların düzelme bakımından 3-6 ay sonra değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Belirtilen indikasyonda ağızdan günde 3 kez 200 mg verilir. Serebrovasküler hastalıkta günde 3 kez 100 mg kullanılır. Görece sık görülen yan tesirleri bulantı, epigastrik ağrı, diyare ve baş dönmesidir; hepatotoksik etki potansiyeli vardır.

Nikorandil [N–(2–hidroksietil) nikotinamid nitrat], damar düz kaslarını onların membranındaki K^+ kanallarının açarak gevşetir. Subaraknoid kanamaya bağlı kronik vazospazm ve arter daralmasını çözebilir. Periferik vazodilatör olarak değil, antianginal ilaç olarak kullanılır (bkz. 40. Konu).

2. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Arteriyollerin düz kaslarını, özellikle spazm durumunda iseler, güçlü bir şekilde gevşeten ilaçlardır. Periferik vazodilatör olarak; vazoselektif özellik gösteren **dihidropiridin türevleri** olan (nifedipin, nitrendipin, nikardipin, nimodipin, amlodipin, felodipin vb.) ve **piperazin türevleri** olan sinarizin ve flunarizin kullanılır. Raynaud krizinin önlenmesinde ve tedavisinde bu ilaçlardan bazıları denenmiş ve yararlı bulunmuştur. Kronik oklüzif arter hastalıklarında etkili değildirler. Vazodilatör etki mekanizmalarına 40. Konuda değinilmiştir. periferik vazodilatör olarak yeterli derecede denenmiş ve bu amaçla kullanılan kalsiyum kanal blokörleri, **nimodipin** ve non–selektif antagonistler olan **sinarizin** ve **flunarizin**dir. **Nifedipin,** Raynaud hastalığında vazospestik krizlerin sıklık ve şiddetini azaltabilir.

Nimodipin: Dihidropiridin türevi olan bir kalsiyum kanal blokörüdür. Deney hayvanlarındaki bulgulara göre serebral damarlarda, diğer damar yataklarının çoğundakinden daha belirgin vazodilatasyon yapar. Anevrizma yırtılması ile ilişkili subaraknoid kanama olgularında; beyin damarlarındaki vazospazm insidensini veya spazmın derecesini ya da lokal kan akımı ölçümünü değiştirmeyen dozlarda bile, kanamadan sonra lokal beyin dokusunda yavaş olarak gelişen infarkt (nekroz) alanının boyutlarını küçülttüğü saptanmıştır. Karaciğerde çabuk yıkılır, eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 1 saat kadardır.

Çok fazla lipofilik olduğu için beyine kolaylıkla girer. Beyin iskemisine yol açan durumlarda iskeminin, nöronlarda aşırı kalsiyum birikmesine bağlı zedeleyici etkisini azaltabileceği ileri sürülmüştür. Halen **subaraknoid kanamanın** tedavisinde kullanılır; bu durumda serebral arter spazmını önleme ve tedavi etme bakımından etkinliği kısıtlı derecede olmakla beraber, nörolojik bozukluğu (defisiti) yeterli derecede önleyebilir ve düzeltebilir. Böylece lokal nekroza bağlı nörolojik bozuklukları önleyebilir veya hafifletebilir. Migren profilaksisinde bazı incelemelerde, metizerjid kadar etkili bulunmuştur. Antikonvülsan etkinlik de gösterir.

Subaraknoid kanamada, nimodipin uygulamasına kanamayı izleyen 96 saat içinde başlanması ve 4 saatte bir i.v. 60 mg 21 gün süre ile verilmesi tavsiye edilir. Uygulamanın başlangıcında birkaç gün veya en fazla 14 gün sü-

rekli **santral kateterden i.v. infüzyonla** (1–2 mg/saat hızında) verilmesi gerekebilir. İntravenöz uygulamadan sonra tedavi ağızdan ilaç verilerek sürdürülür. En sık görülen yan tesiri başağrısı, ciltte kızarma hipotansiyon, bulantı ve gastrointestinal bozukluklardır. CYP3A4 enzimi ile yıkıldığından greypfrut suyu, metabolizmasını yavaşlatır.

Sinarizin: Piperazin türevi antihistaminik bir ilaçtır. Kalsiyum kanal blokörüdür; aynı nitelikteki verapamil ve nifedipin gibi antianginal ilaçlardan farklı olarak koroner damarlar üzerindeki vazodilatör etkisi belirgin değildir; fakat diğer damar yataklarını genişletir. Damar düz kaslarının sodyum kanallarını da bloke eder; sitoplazma membranlarını stabilize eder.

Sinarizin ve flunarizinin periferik damar hastalıklarının tedavisindeki etkililiği fazla değildir. Sinarizin ağızdan günde 3 kez 75 mg dozunda kullanılır. Menière hastalığı, diğer labirent bozuklukları ve taşıt tutmasının tedavisinde de kullanılabilir; bu kullanılış yerlerinde esas olarak antihistaminik etkisi rol oynar. Başlıca yan tesirleri uyuşukluk ve kesikliktir.

Flunarizin: Sinarizin'in daha lipofilik olan fluorlu türevidir. Farmakolojik etki profili onunkine benzer. İnsanda antikonvülsan etkinlik de gösterir. Migren ve küme ("cluster") başağrısının profilaktik tedavisi için kullanılabilir. Migren krizini %90'a varan bir oranda önleyebildiği bulunmuştur. Triptanlar, ergot alkaloidleri ve türevleri (bkz. 78. Konu) gibi migren profilaksisinin klasik ilaçlarının başarılı olmadığı rezistan olgularda denenebilir. Migren krizini önleyici etkinliğinin mekanizması belli değildir. Ayrıca vertebrobaziler arter yetmezliğine bağlı vertigoyu ve Menière hastalığına bağlı ve diğer tür vestibüler vertigoları düzeltebilir. Bu indikasyonlarda kullanılır. Eritrositlerin rijiditesini azalttığı ileri sürülmüştür.

Flunarizin, eliminasyon yarılanma ömrü çok uzun (17 gün kadar) olan bir ilaçtır. Ağızdan günde iki kez 5 mg dozunda kullanılır. Antimigren etkisi en az iki aylık bir uygulamadan sonra belirginleşir. Yan tesirleri sinarizin'inkilere benzer.

3. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ

Raynaud sendromu ve diğer vazospastik hastalıklara karşı güçlü etki yapan vazodilatör ilaçlardır. **Obstrüktif damar hastalıklarına karşı etkisizdirler.** Bu ilaçların başlıca kullanılış yeri hipertansiyon tedavisi olduğu için özelliklerine 38. Konuda etraflı bir biçimde değinilmiştir. Yan tesirlerinin görece fazla oluşu nedeniyle perferik arter hastalığı tedavisinde tavsiye edilmezler. Adrenerjik sinir uçlarında çeşitli mekanizmalarla, noradrenalin depolarını boşaltıp onun salıverilmesini azaltarak vazodilatör etki yaparlar.

4. ALFA–ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Düz kas hücrelerinin alfa–adrenerjik reseptörlerden zengin olduğu damar yataklarında (ciltte olduğu gibi), normal durumda sempatik sinir tonusuna bağlı olarak vazokonstriksiyon mevcuttur. Vazospastik damar hastalıklarında sempatik tonusun artmış olması sonucu, damar yatağında aşırı derecede vazokonstriksiyon gelişir. Sempatik sinir uçlarından salıverilen noradrenalin'in damar düz kasında etkilediği alfa–adrenerjik reseptörlerin ilaç tarafından blokajı, sözkonusu damarlarda vazodilatasyona neden olur.

Çizgili kasların damar yatağında ise alfa–adrenerjik reseptörler önemsiz miktarda bulunur ve belirgin bir büzücü tonus mevcut değildir. Alfa–adrenerjik reseptör blokörleri çizgili kasların kan akımını artırmadıktan başka, yaptıkları hipotansiyon nedeniyle azaltabilirler. Periferik vazodilatörler içinde en belirgin hipotansiyon yapanlar bunlardır. Cildin kan akımını artırırlar ve ciltte kızarma oluştururlar. Bu nedenle alfa–adrenerjik reseptör blokörleri, sadece cilt damarlarındaki vazospazma bağlı olarak gelişen Raynaud sendromuna karşı etkilidirler. Uzun süre kullanıldıklarında vazodilatör etkilerine karşı tolerans gelişebilir. İntermitent klodikasyona ve serebral iskemiye karşı etkisizdirler.

Prazosin: Alfa–1 adrenerjik reseptörleri selektif olarak bloke eder. Antihipertansif ilaç olarak da kullanıldığından farmakolojik özelliklerine 38. Konuda değinilmiştir.

Fenoksibenzamin ve timoksamin (moksisilit) hidroklorür: Hem alfa–1 ve hem de alfa–2 adrenerjik reseptörleri bloke eden selektif – olmayan blokörlerdir. Fenoksibenzaminin farmakolojik özelliklerine Kitabın 7. baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1198). **Moksisilit,** primer Raynaud sendromunun tedavisinde ağızdan günde 4 kez 40-50 mg kısa süreli kullanılır.

5. DİĞER PERİFERİK VAZODİLATÖRLER

Pentoksifilin (okspentifilin): Ksantin türevi (teofilin benzeri) fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Vazodilatör etkisi mutad dozlarda verildiğinde belirgin değildir. Periferik dilatör ilaçların çoğundan farklı olarak kanda reolojik etkiler de gösterir ve kanın viskozitesini azaltır. İntermitent klodikasyonlu hastada bacak kaslarının oksijenlenmesini artırabilir, fakat klinik bakımdan yeterli bir düzelme bulunmamıştır. Raynaud fenomeninde yeterli derecede terapötik etkinlik göstermez. Venöz bacak ülserlerinde yararlı olabilir.

Aşağıdaki hemoreolojik etkileriyle kan akımını ve dokuların oksijenlenmesini artırması nedeniyle farmakoloji bakımından ilginç bir ilaçtır. Kronik oklüzif arter hastalığında eritrositlerin azalmış olan **esnekliğini (fleksibilitesini veya deformabilitesini) artırır,** kanın yükselmiş olan **viskozitesini düşürür ve akışkanlığını artırır.** Kapilerlerin çapı, dokuların çoğunda eritrosit çapından ufak (yaklaşık yarısı kadar) olduğu için fleksibilite artmasının kapiler kan akımını hızlandırma bakımından önemi vardır. Bu olayın, pentoksifilin'in **sAMP fosfodiesterazını** inhibe etmesine ve sonuçta eritrositlerin içinde sAMP düzeyini artırmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Ağız yolundan günde 3 kez 200 mg dozunda kullanılır. Klinik denemelerde bir kezlik doz 400 mg'a kadar artırılmıştır. Yavaş–salıveren tablet şekli de kullanılabilir. Acil durumlarda 100 mg ilacı 250–500 ml parenteral sıvıda di-

lüe ederek i.v. infüzyonla uygulamak mümkündür; i.v. doz günde 50 mg'lık ilavelerle 400 mg'a kadar çıkarılabilir.

Başlıca **yan tesirleri** bulantı, yüzde kızarma (flushing), baş dönmesi, başağrısı ve gastrointestinal bozukluklardır. Kan basıncı ve kalp atış hızını hafif değiştirir.

Silostazol: Damar düz kas hücresinde sAMP'yi yıkan **tip 3 fosfodiesterazı** (FDE'yi) inhibe ederek hücrede sAMP birikmesine yol açmak suretiyle vazodilatör etki yapan bir ilaçtır. Ayrıca trombosit agregasyonunu ve damar düz kas hücresi proliferasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir. İstirahat halinde ağrısı olmayan ve periferik doku nekrozu olmayan hastalardaki intermitent klodikasyonun tedavisi için günde 2 gez 100 mg aç karna kullanılabilir. Konjestif kalp yetmezliği hastalarında fosfodiesteraz inhibitörlerinin sağkalımı azaltmaları nedeniyle kontrindikedir. Başlıca yan tesirleri başağrısı, palpitasyon ve diyaredir.

Piribedil: Sentetik bir dopamin agonistidir. Mezenterik, renal, koroner, dalak, karaciğer, femoral ve serebral damar yataklarında düz kaslarda dopamin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin dopamin agonistleri tarafından aktivasyonu vazodilatasyon yapar. Ayrıca adrenerjik sinir uçlarındaki dopamin reseptörlerinin aktivasyonu noradrenalin salıverilmesini azaltarak vazodilatasyona katkıda bulunur.

Piribedilin vazodilatör etkisinin deneysel temeli sağlam olmakla beraber bu ilacın çeşitli periferik damar hastalıklarında klinik etkililiği yeterli derecede incelenmemiştir. Beyindeki dopaminerjik reseptörleri de etkiler. Yan tesirleri bakımından; daha güçlü bir dopamin agonisti etkinlik gösteren levodopaya ve bromokriptine benzer (bkz. 74. Konu).

Sildenafil ve diğer tip 5 fosfodiesteraz inhibitörleri: Bu grup ilaçlar, penisin kitlesinin tüme yakın kısmını oluşturan kavernöz cisimlerin (corpora cavernosa) düz kas hücrelerini innerve eden pelvik parasempatik sinirler içindeki non–adrenerjik non–kolinerjik nitelikteki **nitrerjik sinir** ucundan salıverilen vazodilatör **nitrik oksidin** etkinliğini artırarak **ereksiyonu kolaylaştırırlar.** Nitrik oksidin düz kasları gevşetmesi, bu hücreler içindeki solübl guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat (sGMP) adlı ikinci ulağın sentezini artırmasına bağlıdır. Siklik GMP, hücre içinde oluştuktan sonra **fosfodiesteraz enzimleri** tarafından hızlı bir şekilde yıkılır.

Bu enzimin vücutta farklı organ ve dokularda yerleşen ve inhibitör ligandlara karşı afinitesi farklı olan, FDE-1'den FDE-10'a kadar adlandırılmış, en az 10 tipi vardır. Penis damar yatağındaki düz kas hücrelerinde FDE-5 (tip 5 fosfodiesteraz) bulunur. Sildenafil, vardenafil ve tadalafil, FDE-5'i güçlü ve selektif bir şekilde inhibe ederler; böylece penis damar yatağındaki düz kas hücresinde siklik GMP düzeyini yükseltirler. **Penise gelen nitrerjik sinirlerin (ve olasılıkla viperjik sinirlerin)** beyin kaynaklı görsel, işitsel uyarılarla veya hayal etmeye bağlı cinsel santral uyarılar ile veya penisi ellemeye bağlı omurilik refleksi ile **stimüle edilmesi,** kavernöz cisimlere (penisin sırtındaki sağ ve sol corpus cavernosum ve altındaki tek bir corpus spongiosum'a) gelen arter dalcıklarını genişletir ve bu cisimler içindeki trabekülleri gevşetir. Sonuçta, sözü edilen uyarılar penisin içinin, yaklaşık ortalama arteriyel basınca eşit bir basınç (sertlik) oluşturan arteriyel kanla doldurulmasına neden olurlar. Nitrik oksidin aynı yerlere gelen büzücü sempatik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini azaltması da damar gevşetici etkiye katkı yapar.

Adı geçen 3 ilacın FDE-5 dışındaki FDE tiplerini inhibe eden konsantrasyonu, FDE-5 inhibisyonu yapan konsantrasyona göre çok yüksektir (örneğin tadalafil için 10.000 kezden daha yüksek). Bu nedenle bu ilaçlar tedavi dozlarında penis dışındaki damar yataklarını pek etkilemezler. Selektiflikleri bu olaya dayanır. Ancak gözde retinada bulunan FDE-6'ya karşı selektiflikleri görece düşüktür; örneğin tadalafil için bu tip enzime karşı selektiflik oranı 10.000 dolayında değil, sadece 780'dir (Porst, 2001.

FDE-5 inhibitörü üç ilaç, başarılı ve yeterince uzun bir cinsel temasa olanak verecek derecede ereksiyon olamamasına veya ereksiyonun sürdürülememesine ya da hiç olmamasına bağlı **erektil disfonksiyonun** (impotensin) **tedavisi** için seksüel temastan yeterli bir süre önce ağızdan alınarak kullanılır. Seksüel arzu (libido), orgazm ve ejakülasyon üzerinde direkt bir etkileri yoktur.

Psikojenik, diyabetik, depresyona veya ilaca (örneğin SSRİ veya trisiklik antidepresanlar gibi) bağlı veya radikal prostatektomi sonrası gelişen erektil disfonksiyon olgularında nedene göre değişen oranda başarılı oldukları çoğu plasebo kontrollu olarak yapılmış klinik denemelerde gösterilmiştir. Diabetik olgularda başarı oranının %50-60, postprostatektomik olgularda yaklaşık %45 olduğu bulunmuştur. Diğer durumlarda başarı oranı daha yüksek bulunmuştur. Penis arter sisteminde ağır yetmezlik veya trabeküler düz kas kaybı ya da kavernozal venlerin sklerozu nedeniyle, şişen kavernöz cisimler tarafından bu venlerin sıkıştırılmasının yeterli olmaması gibi durumlarda etkisizdir (bu venlerin sıkıştırılması, ereksiyon sırasında kavernöz cisimlerde biriken kanın dışarı yani penis venlerine kaçmaması ve ereksiyonun sürdürülmesi için önemlidir). Seksüel bakımdan uyarılmamış bir erkekte, etki yerinde yeterli nitrik oksid bulunmadığından spontan ereksiyona ve priapizme ancak seyrek olarak neden olurlar. Etki yapabilmeleri için seksüel uyarılarla penis nitrerjik sisteminin uyarılması önkoşuldur.

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, kan basıncı düşük olanlarda (sistolik basınç 90 mm Hg'nin altında), kan basıncı kontrol altına alınmamış hipertansiyonlularda ve son altı ay içinde kalp krizi veya inme geçirmiş hastalarda, penisinde anatomik şekil bozukluğu olanlarda (kavernozum fibrozisi, angülasyon veya Peyroni hastalığı gibi), uzun priapizme yatkınlığı olanlarda (orak hücre hastalığı, lösemi ve mültipl myelom gibi), retinitis pigmentosa'lılarda, seksüel ilişkinin tavsiye edilmediği durumlarda, sol ventrikül çıkış (outflow) tıkanıklığı olanlarda genellikle kontrindikedirler veya ihtiyatlı kullanılmaları gerekir. Bu kontrindikasyonların görülme yaşı ile sildenafil ve benzerlerini kullanmayı gerektiren durumun ortaya çıktığı yaşın binişik olması (A.B.D.'de 70 yaşındaki erkeklerin % 67'sinde erektil disfonksiyon olduğu kestirilmiştir), bu ilaçların dikkatli ve mutlaka reçete ile kullanılmasını ge-

rektirir. Tip 5 fosfodiesteraz inhibitörü veya organik nitrat kullanmakta olan bir hasta, aşağıda açıklanan nedenlerle, kullanmakta olduğu ilacı kestikten sonra 24 saat geçmeden diğerini almamalıdır.

Sildenafilin optimal dozu 50 mg'dır ve yapılması öngörülen seksüel temastan yaklaşık 1 saat önce ağızdan alınır. Etki süresi 3-5 saattir. Alınan yanıta ve hastanın toleransına göre doz, 100 mg'a kadar çıkarılabilir veya 25 mg'a düşürülebilir. Günde bir kezden fazla kullanılması tavsiye edilmez.

Sık görülen **yan tesirleri** başağrısı, yüzde ve gözde kızarma, dispepsi, burun tıkanıklığı, göziçi basınçta artma ve baş dönmesidir. İlk iki yan tesir, hastaların yaklaşık 1/4'ünde görülmüştür. Daha seyrek olarak renk tonlarının algılanmasında ve görüntü parlaklığında geçici bozulma yapar.Kızarma olasılıkla cilt damarlarındaki tip 1 FDE'nin ve görme bozukluğu retinanın tip 6 FDE'sinin zayıf da olsa inhibe edilmesine bağlıdır. Kalp hızını etkilemez. Özellikle yüksek dozda priapizm (penisin ereksiyon halinde çok uzun süre kalması) yapar. Priapizm 4 saat içinde geçmediyse hastanm doktora başvurması söylenilmelidir. Bu durumda yapılacak girişimler Kitabın 10. Baskısında açıklanmıştır (bkz. s.470).

Adıgeçen üç ilaç, karaciğerde CYP3A4 enzimi tarafından yıkıldığı için bu enzimi inhibe eden azol türevi antifungal ilaçlar, proteaz inhibitörü AIDS ilaçları ve greypfrut suyu ile **farmakokinetik etkileşme** gösterirler. Bu nedenle onlar ile birlikte kullanılmamalıdırlar. Eritromisin alanlarda dozları azaltılmalıdır. Rifampisin yıkımlarım artırabilir.

Bu ilaçlar **farmakodinamik etkileşme** de gösterirler. Nitrat türevi (nitrogliserin, benzerleri ve nikorandil dahil) veya alfa-blokör (tamsulosin hariç) vazodilatör ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdırlar. Aksi takdirde aşırı kan basıncı düşmesi olabilir.

Sildenafil ve tadalafinin diğer bir indikasyonu **pülmoner hipertansiyonun** tedavisidir (bkz. 38. Konu). Bu indikasyonda günde 3 kez 20 mg verilir.

Vardenafil, sildenafile göre daha uzun etkilidir. Optimal dozu 10 mg'dır ve yapılması öngörülen cinsel temastan 25-60 dakika önce alınır. Ancak etkisinin uzun oluşu nedeniyle cinsel temastan 4.5 saat önceden 25 dakika önceye kadar herhangi bir zamanda alınabilir. Doz, duruma göre 20 mg'a kadar artırılabilir veya 5 mg'a düşürülebilir. Altmışbeş yaş üstündekilerde 5 mg'ın üstüne çıkılması tavsiye edilmez.

Tadalafil, niyetlenilen cinsel ilişkiden yaklaşık 25-60 dakika önce alınması tavsiye edilir. Bu üç ilaçtan eliminasyon yarılanma ömrü (17 saat) ve dolayısıyla etki süresi en uzun olanıdır. Bir dozunun etkisi 24-36 saat sürer. Bu nedenle niyetlenilen cinsel temastan daha uzun bir süre önce alındığında da etkili olabilir. Günde 1 kez 10-20 mg dozunda alınır. CYP3A4 enzimi bakımından yavaş metabolize edici olduğu bilinenlerde 5 mg dozunda verilir (tadalafil de bu enzim tarafından yıkılır).

Sildenafil için belirtilen yan tesirler ve kontrindikasyonlar bu grup ilaçların ortak ("sınıf") yan tesirleri ve kontrindikasyonlarıdır. Dolayısıyla vardenafil ve tadalafil için de geçerlidir. Ancak son iki ilacın retinayı etkileme ve renk görme bozukluğu yapma potansiyeli daha düşük gözükmektedir.

Epoprostenol (prostasiklin): Vazodilatör etkisi ve trombosit agregasyonunu inhibe etmesine bağlı antitrombotik etkisi nedeniyle renal diyaliz hastalarında heparinin uygun olmadığı veya kontrindike olduğu durumlarda kullanılır. Periferik damar bozukluklarında denenmiş ve genellikle olumlu bir sonuç alınamamıştır. Ancak Raynaud sendromunda uzun süreli semptomatik düzelme yapabilir.

Alprostadil (prostaglandin E_1), intrakavernöz injeksiyon suretiyle veya uretra içine fitil şeklinde uygulanarak penis vasküler damar yatağında bozukluk olmayan erkeklerde erektil disfonksiyonun tedavisi için eskiden kullanılmıştır (bkz. 12. Baskı, s. 393).

Gerek epoprostenol ve gerekse alprostadil pülmoner veya sistemik kan akımını kısıtlayan **konjenital kalp defektleri** ile doğan neonatlarda, ameliyata kadar zaman kazanmak için kullanılabilir; bu amaçla doğumdan hemen sonra i.v. infüzyona başlanır. Ductus arteriosus'un kapanmasını önledikten başka, onu genişletirler ve doku kan akımı ile doku oksijenlenmesini düzeltirler.

Ginkgo biloba ekstresi: Uzakdoğuda yetişen Ginkgo biloba bitkisinin yapraklarının standardize edilmiş ekstresidir. Ana etkin madde olarak yaklaşık %3.1 ginkgolidler (ginkgolid A, B ve C karışımı) ile %2.9 bilobalid gibi etkin terpenlaktonları içeren **özel bir ekstre preparatı olan EGb761** çok sayıda farmakolojik ve klinik denemeye tabi tutulmuştur. Bu preparat ayrıca %22-27 oranında flavonoidler içerir. Farmakolojik deneylerde ginkgolidlerin PAF (bir proinflamatuvar otakoid olan "trombosit aktive edici faktör") antagonisti, vazodilatör, antitrombositik, antitrombotik ve kan akışkanlığını artırıcı etkinlik, bozulmuş bellek ve diğer bilişsel (kognitif) işlevleri düzeltici ve antioksidan (hücrelerde oluşan serbest oksijen radikallerini yakalayıcı) etkinlik gösterdiği bulunmuştur. Müstahzarlarının üretiminde EGb761'den başka **diğer ekstre preparatları** da kullanılır; ancak bunlar onun kadar fazla incelenmemiştir.

EGb761 türü ekstre ağızdan günde 3 kez 40-80 mg (9.6-19.2 mg toplam ginkgolid içerir) dozlarında, hafif ve orta ağırlıkta Alzheimer tipi senil demans ve diğer bazı senil demans türlerinde çok sayıda kontrollu klinik denemeye tabi tutulmuş ve bunların çoğunda bozulmuş bellek ve diğer bilişsel işlevlerde kısmi düzelme ve hastalığın kötüleşmesinde gecikme yaptığı bulunmuştur. Etkisi birkaç haftalık uygulamadan sonra başlar. Az sayıda bazı denemelerde, etkililiği bu indikasyonlarda birinci sıra ilaçlar olan antikolinesteraz ilaçlarınkine ile karşılaştırılmış ve onlarınkine yakın bulunmuştur. Ancak bilişsel işlevleri normal olan yaşlılarda bu işlevleri artırıcı etkinliği tartışmalıdır. Ağır olmayan periferik okluzif arter hastalıklarında, başta ağrısız yürüme mesafesi olmak üzere iskemik belirtiler üzerinde yararlı olabildiği kontrollu denemelerde gösterilmiştir; bu bakımdan pentoksifiline benzer. İşitme ve denge sistemi ile ilgili kulak çınlaması ve baş dönmesi gibi bozukluklara karşı da etkili olduğu bildirilmiştir. Yan tesirleri genellikle hafiftir ve sık görülmez. Yüksek dozda

kanama riskini artırabilir. Oral antikoagülan alanlarda ihtiyatlı kullanılmalıdır.

PERİFERİK ARTER HASTALIKLARINDA VAZODİLATÖRLERE YARDIMCI OLARAK KULLANILAN İLAÇLAR

Bazı periferik arter hastalıklarının bakımında, vazodilatörlerle beraber veya tek başlarına antitrombositik ilaçlar (**aspirin,** tiklopidin ve klopidogrel gibi) kullanılır. Bunlara ve çeşitli indikasyonlardaki terapötik etkinliklerine 44. ve 50. Konuda değinildiğinden burada onlardan söz edilmeyecektir. Oklüzif nitelikteki arter hastalıklarında hiperlipidemi ve ateroskloroz rol oynadığından kan lipid düzeyini düşüren **statinler**le tedavi de önemlidir (bkz. 44. Konu).

Karotid arterler, baziler arter ve onlardan çıkan serebral arterler gibi ana arter segmentlerindeki ateromatöz değişikliklere bağlı **akut serebrovasküler trombozda** veya çoğu zaman kalptan kopan embolilere bağlı **serebral embolizm**'de, **hemorajik–olmayan (iskemik) inme** ("stroke") denilen klinik sendrom ortaya çıkar. Bu durumda, yukarıda sözü edilen vazodilatörler ve yardımcı ilaçlar kullanılır.

Ayrıca beyinde akut lokal iskemi ve lokal laktik asidoz, nöron membranının permeabilitesini bozarak **sitotoksik ödem**'e neden olur. Buna ilave olarak serebrovasküler hastalıklarda meydana gelen iskemi, beyin kapilerlerinin permeabilitesini artırır ve **vazojenik ödem** de yapar. İnmede önce sitotoksik ödem oluşur ve tıkanmadan sonraki 48. ve 72. saatler arasında en belirgin durumdadır. Vazojenik ödem daha sonra belirir ve 5. günden sonra maksimuma erişir. Bu **iki komponentli akut iskemik beyin ödemine** karşı **deksametazon ve benzer glukokortikoid ilaçlar** (bkz. 82. Konu) ve **hipertonik manitol solüsyonu injeksiyonu** (bkz. 52. Konu) kullanılır. Ancak bunların terapötik değerlerini destekleyen klinik denemeler azdır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. DİREKT ETKİLİ PERİFERİK VAZODİLATÖRLER

a) Papaverin hidroklorür müstahzarları:
- Papaverin HCL Ampul-Galen (Biosel): 50 mg papaverin HCl/2 ml ve 60 mg papaverin HCl/2 ml,10 ampul/kutu.

2. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

a) Nifedipin, nitrendipin, nikardipin, a ml odipin ve felodipin müstahzarları:
- Bak. 40. Konunun sonu.

b) Nimodipin müstahzarları:
- Nimotop Tablet (Bayer): 30 mg nimodipin, 30 tablet/kutu
- Nimotop İnfüzyon şişesi (Bayer): 10mg nimodipin/50 ml, 50 ml inf şişe

c) Sinarizin müstahzarları:
- Sefal Tablet (Nobel): 25 mg sinarizin, 50 tablet/kutu;
- Sefal Fort Tablet (Nobel): 75 mg sinarizin, 20 tablet/kutu.

d) Flunarizin müstahzarları:
- Sibelium Kapsül (Janssen-Cilag): 5 mg flunarizin, 50 kapsül/kutu.

3. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ
- Bak. 38. Konunun sonu.

4. ALFA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

a) Prazosin müstahzarları:
- Bak. 38. Konunun sonu.

b) Fenoksibenzamin müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

5. PERİFERİK VAZODİLATÖRLER ve DİĞER İLAÇLAR

a) Piribedil müstahzarları:
- Trivastal 50 Retard Tablet (Servier): 50 mg piribedil, 30 tablet/kutu.

b) Sildenafil müstahzarları:
- Viagra Tablet (Pfizer): 25 mg sildenafil sitrat, 4 tablet/kutu; 50 mg sildenafil sitrat, 4 tablet/kutu; 100 mg sildenafil sitrat, 4 ve 8 tablet/kutu
- Degra Tablet (Deva): 50 mg ve 100 mg sildenafil sitrat, her biri 4 ve 8 tablet/kutu
- Sildegra Film tablet (Actavis): 50 mg ve 100 mg sildenafil sitrat, her biri 4 tablet/kutu

c) Vardenafil müstahzarları:
- Levitra Film Kaplı Tablet (Bayer): 5 mg vardenafil, 4 Tablet/kutu; 10 mg vardenafil, 4 Tablet/kutu; 20 mg vardenafil, 2 ve 4 Tablet/kutu
- Levitra Ağızda Dağılan Tablet (Bayer): 10 mg vardenafil, 2 ve 4 Tablet/kutu

d) Tadalafil müstahzarları:
- Cialis Film Kaplı Tablet (Lilly): 20 mg tadalafil, 2, 4 ve 8 tablet/kutu
- Lifta Film Tablet (Abdi ibrahim): 20 mg tadalafil, 2 ve 4 tablet/kutu

e) Naftidrofuril müstahzarları
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

f) Nisergolin müstahzarları:
- Sermion Film Tablet (Deva), 30 mg nisergolin, 30 Tablet/kutu.

g) Pentoksifilin müstahzarları:
- Trental i.v. Enfüzyon Ampulü (Sanofi Aventis): 100 mg pentoksifilin/5 ml ve 300 mg pentoksifilin/15 ml, 5 Ampul/kutu.
- Vasoplan Ampul (Mustafa Nevzat): 100 mg pentoksifilin/5 ml, 5 Ampul/kutu.
- Trentilin 400 ve 600 Retard Film Tablet (Berksam): 400 mg ve 600 mg pentoksifilin, 20 Tablet/kutu.
- Trentilin Ampul (Berksam): 100 mg pentoksifilin/5 ml, 5 Ampul/kutu
- Pentox SR Kapsül (Abdi İbrahim): 400 mg pentoksifilin, 20 Kapsül/kutu.

40. Konu
ANTİANGİNAL İLAÇLAR

Stabil angina hakkında genel bilgi • Myokardın oksijen gereksinimini etkileyen hemodinamik parametreler • Antianginal Etki Mekanizmaları • Antianginal ilaçların terapötik etkinliklerinin değerlendirilmesi • Sınıflandırma • 1. Organik Nitratlar (Nitrovazodilatörler) • Tolerans Gelişmesi ve Kesilme Sendromu • 2. Beta–Adrenerjik Reseptör Blokörleri (Beta-blokörler) • Beta-blokörlerin Diğer Antianginal İlaçlarla Kombinasyonu •3. Kalsiyum Kanal Blokörleri • Kalsiyum Kanalları ve İlaçlarla Blokajı Hakkında Genel Bilgi • Antianginal Etki Mekanizmaları • Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Koroner Kalp Hastalıklarında Klinik Kullanışları • Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Angina–dışı indikasyonları • Müstahzar Örnekleri •

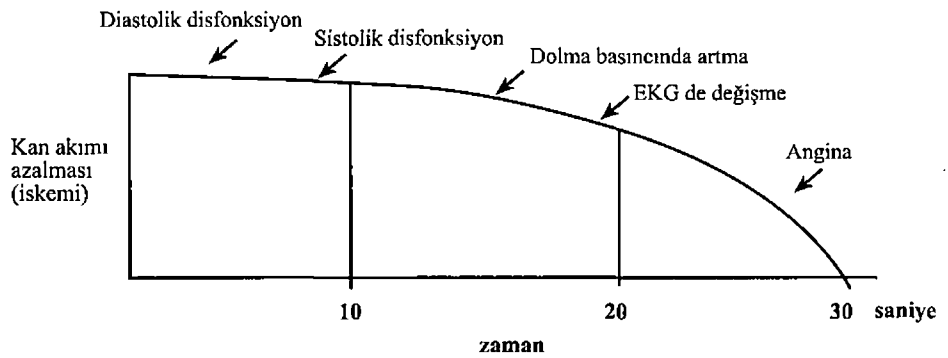
Stabil angina (eski adıyla **angina pektoris**) nöbetlerinin önlenmesi veya geçirilmesi için kullanılan vazoaktif ilaçlara antianginal ilaçlar denilir. Başta nitratlar olmak üzere bu gruptaki bazı ilaçlar aynı zamanda stabil-olmayan angina ve akut myokard infarktusu gibi myokardın daha uzun süren iskemisinin ve ona bağlı göğüs ağrısının eşlik ettiği **akut koroner sendromlarının** (bkz. 45. Konu) tedavisi için de kullanıldıklarından bunlara **"myokard iskemisinde kullanılan ilaçlar"** denilmesi daha uygun olar.

STABİL ANGİNA VE DİĞER ANGİNAL SENDROMLARIN FİZYOPATOLOJİSİ

Stabil angina (angina pektoris), kalp dokusunun oksijenlenmiş kana gereksinimi **(istemi)** ile kalbe koroner arterler içinden sunulan kan miktarı **(sunumu) arasındaki dengenin bozulması** sonucu meydana gelen ve kendini genellikle retrosternal şiddetli ağrı ile gösteren semptomatik kısa süreli myokard iskemisidir. Anginal ağrı yakın zamana kadar geçici myokard iskemisinin en belirgin göstergesi idi. Son yıllarda myokard iskemisinin deney hayvanlarında ve hastalarda sokumlu (invazif) yöntemlerle etraflı şekilde incelenmesi; iskeminin angina'ya eşlik eden diğer göstergelerinin de bulunduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca EKG'de T dalgası değişiklikleri ve ST depresyonu gibi diğer göstergelerle kendini gösteren **sessiz iskemi** nöbetlerinin anginası olmayan sağlam gözüken kimselerde tek başına veya anginası olanlarda ağrılı nöbetler dışında (arasında) meydana geldiği ve bunun görece sık olduğu gösterilmiştir. Stabil angina'ya eşlik eden sessiz iskemi, spontan olarak veya ekzersiz esnasında ortaya çıkabilir. Akut myokard infarktusu olgularının en az % 25'inde infarktusun sessiz (ağrısız) olduğu kestirilmiştir. Sessiz iskemi, stabil–olmayan anginaya dönüşmek suretiyle de kendini belli edebilir.

Anginalı hastada nöbet sırasında klinik semptomlarla birlikte meydana gelen ve sessiz iskemide angina semptomları olmaksızın ortaya çıkan **diğer iskemi göstergeleri şunlardır:** (i) İskemi başladıktan sonra saniye ile ifade edilecek kadar kısa bir süre içinde sol ventrikül fonksiyonları bozulur. Şöyle ki sol ventrikülün diyastoldeki uyuncu azalır, yeterince genişleyemez ve diyastol–sonu basıncı ve gerilimi artar **(diyastolik disfonksiyon).** Ayrıca sol ventrikülün kontraksiyon hızı ve gücü azalır, sistolik fonksiyonu bozulur ve debisi düşer (süstolik düsfonksiyon). Myokardın mekanik fonksiyonları ile ilgili bu kısa süreli değişiklikler, ağrı ve diğer anginal semptomlardan önce başlar. Diyastolik disfonksiyon sonucu geçici akciğer konjestiyonu nedeniyle tek başına veya anginal ağrı ile birlikte dispne, ve sistolik fonksiyonun bozulması sonucu geçici kesiklik (fatig) olabilir; bunlar tek başlarına oluştuklarında **angina eşdeğeri semptomlardır.** İleride belirtildiği gibi diyastolik gerilimin artması subendokardiyal iskemiyi artırır. (ii) Sistolik fonksiyon bozulmasına **EKG bozuklukları** eşlik eder; ST segmentinde vertikal kayma (QRS kompleksinin yukarı doğru olduğu derivasyonlarda ST çökmesi) olur. Ancak standart 12 elektrodlu EKG'de elektrodlar myokardın her tarafını "göremediğinden", dar bir alanda meydana gelen iskemi bazen EKG'de bozukluk yapmayabilir. Bu olaylardan sonra angina ağrısı ortaya çıkar.

Balon anjioplastisi sırasında insan kalbinde geçici yapay koroner oklüzyonu meydana getirerek yapılan deneylerde, oklüzyonu izleyen 30 saniyelik iskemi gelişmesi sırasında ortaya çıkan olaylar ve yaklaşık zamanları şematik olarak Şekil 40.1'de gösterilmiştir.



Şekil 40.1 İnsanlarda balon anjioplastisi sırasında deneysel 30 saniyelik geçici koroner oklüzyonu yapılmasını izleyen saniyelerde iskemi gelişmesine paralel olarak gelişen değişmeler ve yaklaşık meydana çıkma zamanları.

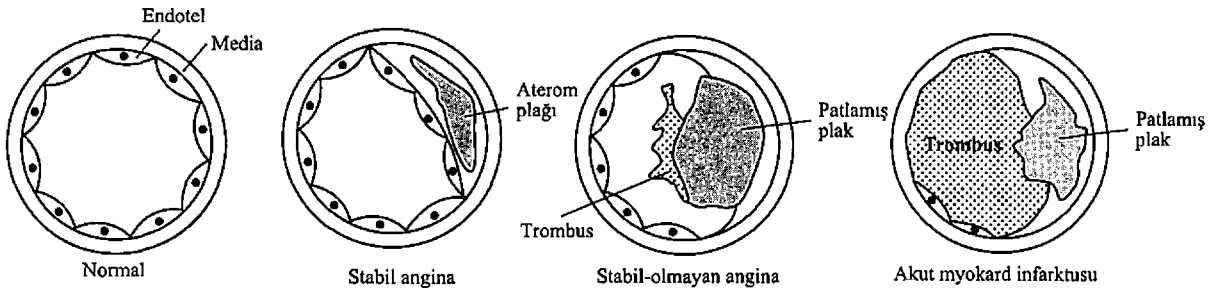
Anginal nöbetlerin ve akut koroner sendromların oluşması: Stabil angina nöbetinin oluşmasında: (i) koroner arter dalları üzerinde yerleşmiş **aterosklerotik plaklar** nedeniyle oluşan daralma (stenoz) sonucu myokardda bölgesel olarak **kronik koroner kan akımı azalması,** (ii) bu zemin üzerine, ekzersiz ve benzeri durumlarda meydana gelen **myokard oksijen gereksiniminin artması** ve (iii) bu iki olay sonucu **akut olarak ortaya çıkan kalpte iskemi meydana gelmesi** rol oynar.

Stabil anginalı hastalarda daha ileri evrede meydana gelen **stabil-olmayan angina** sırasında aterom plağı patlamış ve o bölgede oluşan trombus arter lumenini fazla tıkamıştır. Trombus daha da büyüyüp lumeni tamamiyle tıkarsa o arterin beslediği myokard bölgesinde **nekroz (infarktus)** oluşur; bu durum **akut myokard infarktusu** diye adlandırılır (Şekil 40.2). Tıkanma tam değil, fakat tama yakınsa nekroz görece ufak bir myokard bölgesinde olur ve EKG'de ST segmenti yükselmez (bu duruma **ST yükselmesiz,** eski adıyla Q dalgasız, **myokard infarktusu** denilir. Koroner arter dalının lumeninin daralması ve tıkanmasından kaynaklanan bu 4 duruma ortak bir adla **anginal sendromlar** adı verilir. Bunlardan stabil angina dışında kalan ve myokardda bir bölgede geçici veya kalıcı akut doku hasarı veya doku ölümü (nekroz) meydana geldiği klinik durumlar olan (i) stabil-olmayan angina, (ii) ST yükselmesiz yani Q dalgasız myokard infarktusu ve (iii) akut myokard infarktusu (ST yükselmeli yani Q dalgalı myokard infarktusu)'na **akut koroner sendromlar** denilir. Bunlar stabil değil, dinamik durumlardır; seyirleri esnasında birinden daha alttakine geçiş görece sık görülür.

Stabil anginalı hastalarda, koroner arter gövdelerinde ve dallarında yerleşmiş olan aterosklerotik plaklar (ateromalar) koroner akımı kısıtlar; bu plaklar arter lumenini konsentrik (çepeçevre) veya eksentrik (bir yandan) biçimde daraltırlar (stenoz). Stenotik segmentlerde **endotel zedelenmesi ve disfonksiyonu** bulunması, buradan *nitrik oksid (endotel–kaynaklı gevşetici faktör) ve prostasiklin* salgılanmasını (bkz. 88. ve 89. Konu) azaltır ve bu maddelerin sağladığı devamlı vazodilatör etkinliği hafifletir veya ortadan kaldırır. Bu durum, ayrıca, **stenotik segmentin** damar büzücü endojen faktörlere karşı reaktivitesini artırır. Endoteli normal olan koroner segmentlerinde gevşeme yapan veya hiç olmazsa daralma yapmayan etkenler, stenotik segmentlerde geçici daralma yaparlar. Bu duruma göre, stenoz sadece statik nitelikte değil, fakat aynı zamanda dinamik niteliktedir.

Stenotik segmentte lumenin ufak bir daralması, lumenin (damar enine kesitinin) alanında fazla azalma yapar. Şöyle ki normal koroner arterlerin çapının 1/4 oranında azalması lumen alanında % 67 oranında bir azalma yaptığı halde; lumen alanını % 50 oranında daraltmış bir stenozun yerleştiği bir segmentte çapın 1/6 gibi daha ufak bir oranda azalması bile lumende % 98'lik bir azalma yani tama yakın bir tıkanma yapar. Normal koroner arter içine **asetilkolin injeksiyonu,** anjiografi ile gösterilen ve bu maddenin endotelden nitrik oksid salıvermesine bağlı dilatasyon yaptığı halde, stenozlu segmentte ve ona yakın endotel disfonksiyonu bulunan kısımda büzülme yapar. Ekzersiz sırasında sempatoadrenal sistemin refleks stimülasyonuna bağlı olarak, salıverilmesi ve salgılanması artan katekolaminler (adrenalin ve noradrenalin), normal koroner segmentlerini genişlettikleri ve koroner kan akımını artırdıkları halde; aterosklerotik veya endotel disfonksiyonu olan segmentleri büzerler ve bölgesel kan akımını azaltırlar.

Stabil anginada geçici **iskemiye yol açan tetikleyici olay;** yukarıda belirtildiği gibi, koroner kan akımının azalması ve/veya myokardın oksijen gereksiniminin artmasıdır. Bundan sonra iskemiyi daha da artıran bir **kısır döngü** oluşur: (i) İskemi sırasında sol ventrikül dilate olur ve uyuncu azalır; bu durum oksijen istemini daha da artırır. (ii) Aynı zamanda sol ventrikülün diyastolik dolma basıncı artar; bu durum, koroner damar yatağı üzerinde, **özellikle subendokardiyal bölgede** (Şekil 40.3), ekstravasküler basınç yaparak koroner kan akımında net bir azalma yapar. (iii) Ayrıca; myokard iskemisi, refleks olarak gelişen **sempatoadrenal stimülasyon sonucu sempatik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesine** ve adrenal medullada adrenalin (biraz da noradrenalin) salgılanmasına yol açar. Bu durum; bir yandan kalp hızını artırıp diyastol süresini kısaltarak koroner damarlara aortadan kan geçmesini olumsuz etkilerken, öte yandan stenotik ve endotel disfonksiyonu olan segmentleri büzerek akım azalmasını daha da kötüleştirebilir. Ayrıca; adı geçen iki katekolamin, myokardın normal kalan bölgelerinde koroner kan akımını artırmak suretiyle "çalma olayı" (bkz. s. 421) sonucu da, iskemik bölgedeki kan akımını daha da azaltabilir. Kateko-



Şekil 40.2. Koroner arter dalında gelişen aterosklerotik plağın gelişmesine bağlı olarak meydana gelen stabil angina ve akut koroner sendromlarda koroner arterdeki lezyonun enine kesitinin şematik olarak gösterilişi.

lamin salıverilmesi ve salgılanması aşağıda açıklanan hemodinamik parametreleri etkileyerek kalbin yükünü artırması nedeniyle de myokardın oksijen istemi üzerinde **olumsuz etki** yapar.

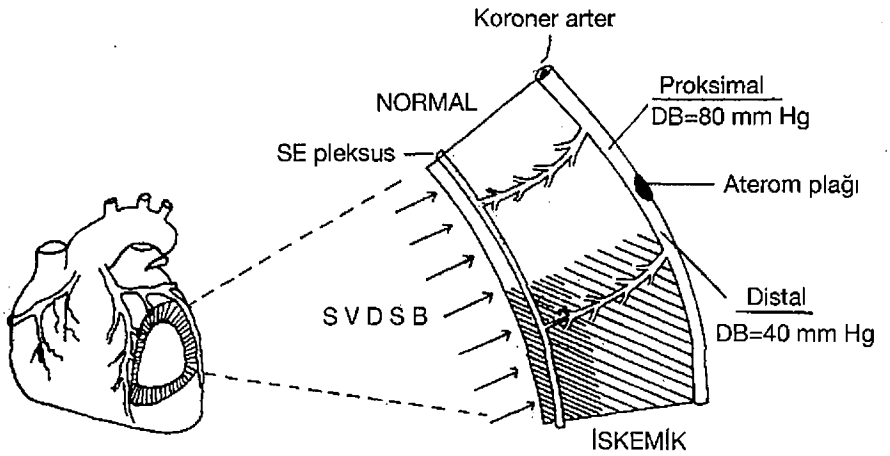
Anginal nöbetlerin ve sessiz iskemi nöbetlerinin çoğu (bir incelemede günlük total iskemi süresinin % 46'sı) sabah 6 ile 12 saatleri arasında olur; bu süre içinde **diürnal damar tonusu artması** sonucu iskemi oluşması eşiği düşer.

Angina'nın klinik tipleri: Nadir görülen ve esas olarak koroner arter spazmına bağlı olan **variant angina** (Prinzmetal anginası) dikkate alınmazsa, yeni bulgu ve kavramlara göre; oluş mekanizmaları ve klinik seyirleri farklı olan iki angina türü ayırt edilir:

(i) Stabil angina (efor anginası, klasik angina, angina pektoris): Koroner aterosklerozu bulunan olguların % 95'inde bu tür angina görülür. Koroner arterlerde aterosklerotik plakların distalinde myokard perfüzyonu azalmış olduğu için efor (ekzersiz), stres, anksiyete veya soğuğa maruz kalma gibi myokadın oksijen istemini artıran durumlar geçici iskemiye ve angina nöbetlerine neden olur. Nöbete yol açan durumun geçmesi (eforu kesme gibi) iskeminin ve ona bağlı ventrikül disfonksiyonu ile EKG bozukluklarının hemen düzelmesini sağlar. Yukarıdaki durumlardan başka kan basıncının fazla yükselmesi ve aşırı taşikardi gibi kalbin yaptığı işi ve oksijen istemini artıran faktörler veya kan basıncının aşırı derecede düşmesi ve kan kaybı gibi koroner kan akımını belirgin şekilde azaltan faktörler de iskemi nöbetine yol açarlar.

(ii) Stabil–olmayan angina ("unstable" angina): İstirahat halinde ortaya çıkan, eforla ilişkisi olmayan ve stabil angina nöbetine göre uzun süren, genellikle giderek şiddetlenen angina nöbetidir; olguların % 30'unda, girişim yapılmazsa birkaç saat içinde akut myokard infarktusuna dönüşür. Bu nedenle, akut myokard infarktusunun öncülü (preinfarksiyon angina) olarak kabul edilir; ölümcül olabilir ve 28 gün içindeki mortalite oranı % 4 olarak bulunmuştur. Koroner aterosklerozu gelişmiş olan ve çoklu (mültipl) koroner dal lezyonu gösteren hastalarda bu tür angina riski fazladır. Koroner arter çeperinde gelişen ve stabil anginaya neden olmuş olan ya da sessiz kalan **aterom plağı** zemini üstünde oluşur. Olguların % 70'ten fazlasında koroner arterde **aterom plağının yarılması veya patlaması** sonucu akut olarak gelişen, fakat **lumeni tam olarak tıkamayan trombus** saptanmıştır. Trombus zamanla kendiliğinden rezorbe olabilir. İstirahatte gelen, 20 dakikadan fazla süren ve tek doz sublingual nitrogliserin ile düzelmeyen anginal ağrı, **tipik bir klinik özelliğidir.** Sık görülen acil hastaneye yatırma nedenlerinden biridir. **Birincil (primer) şeklinden başka ikincil (sekonder) şekli** (örneğin taşiaritmiler, ateş, tirotoksikoz, ağır hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliğine bağlı) ve ayrıca akut myokard infarktusu geçtikten sonra gelişen **(post–infarksiyon) şekli** vardır. Tedavisi için nitratlar (yinelenen dozlarda sublingual veya oral ya da i.v. infüzyonla), beta–blokörler, duruma göre kalsiyum kanal blokörleri gibi dilatör ilaçlar kullanılır. Bunlarla birlikte uygulanması gereken antitrombositik ve antikoagülan ilaç tedavisine 45. Konuda değinilmiştir.

Stabil–olmayan angina nöbeti koroner arterdeki ateroskleroz plağının ani olarak yırtılmasına ve orada trombus oluşmasına bağlı olması bakımından **akut myokard infarktusu**na benzer (Şekil 42.2); aradaki fark stabil–olmayan angina'da koroner arter segmentinde **tam-olmayan**



	Proksimal		Distal (mm Hg)	
	Normal	Angina	Nöbet dışı	Angina
DB	80	80	40	40
SVDSB	− 5	− 30	− 5	− 30
Subendokardiyal PB	75	50	35	10

Şekil 40.3. Eforla oluşan angina nöbetinin ve buna yol açan subendokardiyal iskeminin akut kalp yetmezliğine bağlı olduğu şeklindeki varsayımın şematik olarak gösterilişi. Sağ taraftaki şekil ventrikül duvarının kesitini göstermekte ve sol kenar subendokardiyal (iç) yüze, sağ kenar epikardiyal (dış) yüze denk gelmektedir. İskemik bölge taranmış çizgi ile gösterilmiştir. DB: diyastolik arter basıncı, SVDSB: sol ventrikül diyastol–sonu basıncı. Subendokardiyal PB: subendokardiyal (SE) damar pleksusundaki perfüzyon basıncı (Parratt, 1980'e göre yapılmıştır).

(subtotal) bir tıkanma (oklüzyon) oluştuğu halde, infarktüsta **total bir tıkanma** olmasıdır.

Myokard iskemisi sırasında oluşan ağrının nedeni kesinlikle bilinmemekle beraber, iskemik dokuda laktat ve benzeri asid metabolitlerin, potasyum iyonu, tromboksan A_2 ve kinin peptidlerin birikmesi sonucu iskemik bölgedeki aferent sinir uçlarının uyarılması ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Nöbet sırasında koroner sinus kanında güçlü bir vazokonstriktör olan tromboksan A_2 düzeyi artmışsa da bunun, iskeminin nedeni değil, sonucu olduğu anlaşılmıştır.

Stabil-olmayan angina'ya, kalp kateterizasyonuyla inceleme gerektirecek kadar yakından benzeyen göğüs ağrısı olan hastaların yaklaşık % 10–30'unda koroner anjiyogramın normal olduğu bildirilmiştir. Bunlarda myokard mikrosirkülasyonunda bozukluğa veya koroner dışı bir patolojik bozukluğa (özofagus disfonksiyonu gibi) bağlı ya da psikojenik bir ağrı söz konusu olabilir.

Myokardın oksijen gereksinimini etkileyen hemodinamik parametreler: Normalde ve anginalı hastalarda aşağıdaki üç hemodinamik parametredeki değişmeler myokardın oksijen gereksinimini yakından etkiler. Efor ve benzeri durumlar sırasında bu parametrelerde meydana gelen artma, oksijen gereksinimini artırarak kan sunumu ile kan istemi arasındaki dengenin bozulmasına yol açar. Bu **üç parametre** şunlardır: **(i) Kalp atış hızı ve arteriyel kan basıncı:** Bu değerlerin yükselmesi, kalbin yaptığı işi artırarak oksijen tüketimini çoğaltır. Sözkonusu iki değerin çarpımı **(hız x sistolik basınç),** klinikte kalbin oksijen tüketimini en iyi yansıtan göstergelerden biridir ve **ikili–çarpım** (double product) adıyla adlandırılır. Kalbin atış hızındaki artma, diyastol süresini kısaltıp koroner damarların dolmasına daha az zaman bıraktığı için akım hızını olumsuz yönde etkiler ve bu nedenle de iskemi oluşmasına katkıda bulunur (koronerler sistolden ziyade diyastolde dolarlar). **(ii) Ventrikülün diyastol–sonu gerilmesi:** Venöz dönüşün artması ve yukarıda açıklanan diğer nedenlerle oluşan diyastol–sonu ventrikül gerilimindeki artma da kalbin oksijen tüketimini ve gereksinimini artırır. Ayrıca yukarıda açıklandığı gibi diyastol-sonu basınçta aşırı artma yaparak **mekanik baskı ile subendokardiyal perfüzyonu bozar** (Şekil 40.3) ve kan sunumunda azalma varsa (anginada olduğu gibi) iskemiye eğilim yaratır. **(iii) Kontraktilite:** Ventrikülün, refleks sempatik stimülasyon halinde olduğu gibi, kontraktilitesinin artması onun oksijen tüketimini ve gereksinimini artırır.

Antianginal etkinin mekanizmaları

Antianginal ilaçlar, yukarıda belirtilen ve myokarda kan sunumu ile istem arasındaki dengesizliğe katkıda bulunan hemodinamik parametreleri olumlu yönde değiştirerek myokarddaki iskemiyi ve angina nöbetini önlerler veya geçirirler. Bu olumlu değişmeler **dört grupta** toplanabilir:

(i) Koroner arterde ve damar yatağında vazodilatasyon: Aşağıda belirtilen nedenlerle, katkısı duruma göre değişebilen ve tartışmalı olan bir mekanizmadır. Stabil angina tedavisinde kullanılan ilaçların bir kısmı büyük koroner arterleri ve koroner arteriyolleri genişleten ilaçlardır. İskemik bölgenin çevresindeki kollateral damarları da genişletirler. Ancak ilaçlar sistemik kan basıncını da düşürdüklerinden, kalpte lokal damar rezistansını azaltmalarına karşın, perfüzyon basıncını düşürmeleri nedeniyle koroner kan akımında belirgin bir artma yapmayabilirler; hatta koroner kan akımını azaltabilirler. Bu nedenle iyi bir koroner dilatörü ilaç, koroner damar yatağında güçlü vazodilatör etki yapmalı, fakat diğer damar yataklarını da ileri derecede genişletmemeli ve arteriyel kan basıncını fazla düşürmemelidir. Kan basıncının fazla düşmesi sadece koroner perfüzyon basıncını düşürerek değil, fakat refleks sempatik hiperaktivite oluşturarak da kalbin atış hızını artırır ve koroner kan akımı üzerinde olumsuz etki yapar. Koroner damar yatağı, yukarıda kısaca değinildiği gibi, esas olarak diyastol sırasında bol bir şekilde perfüze edilir; sistol sırasında damar yatağının mekanik olarak sıkıştırılması nedeniyle perfüzyon hızı azalır.

Diyastolik perfüzyon basıncı (DPB) yani kanı aortadan koronerlere iten güç **aşağıdaki denkleme uyar:**

DPB = (aortadaki diyastolik basınç)—(diyastol–sonu ventrikül–içi basınç).

Diyastolik ventrikül–içi basıncın önemine yukarıda değinilmiştir. Güçlü bir vazodilatör ilaç, **sadece arteriyolleri dilate ediyorsa** yani arteriyel kan basıncını azaltıyorsa yukarıdaki denklemde ilk parametreyi düşürür, fakat ikinci parametreyi azaltmaz. Böyle bir ilaç, DPB'yi belirgin şekilde düşürüp myokardda parodoksik olarak iskemi yapabilir (bazı durumlarda nifedipin ile oluştuğu gibi). Eğer **ilaç venülleri de dilate ediyorsa** kalbe venöz dönüşü azaltacağından **diyastol–sonu ventrikül–içi basıncı düşürür** ve bu durum yukardaki denklemde ilk parametredeki azalmayı kısmen telafi eder; sözü edilen durum özellikle organik nitratlarla ve daha az derecede kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi sırasında oluşur ve onların antianginal ilaç olarak üstünlüklerini gösterir. Bütün bu söylenenler, güçlü bir vazodilatör ilacın mutlaka iyi bir koroner dilatörü olması gerekmediğini de açıklar.

Koroner damar yatağında da, periferik damar yataklarında olduğu gibi, vazodilatör ilaç, myokardda sağlam damarları, organik obstrüktif lezyon gösteren damarlara göre daha fazla genişleterek, arteriyel kanın iskemik bölgeden iskemik olmayan bölgeye doğru yönlendirilmesine neden olabilir (bkz. 39. Konu). Bu olaya **koroner çalma (coronary steal) olayı denir.** Özellikle, büyük koroner damardaki sabit tıkanıklığın ileri derecede olduğu (örneğin lumen çapının % 70 veya daha yukarı oranda azaldığı) stabil angina olgularında veya akut myokard infarktusu gibi koroner arterin trombusla ileri derecede tıkandığı durumlarda koroner çalma olayı belirginleşir; bu gözlem koroner dilatörlerinin, ilerlemiş ve ilaca refrakter olan angina olgularında, paradoksik olarak angina nöbetini sıklaştırabilmelerini ve akut myokard infarktusunda lokal iskemiyi artırabilmelerini hiç olmazsa kısmen açıklar.

(ii) Kalbin art-yükünün ve ön-yükünün azaltılması ile yaptığı işin hafifletilmesi: Organik nitratlar ve kalsiyum kanal blokörleri gibi sistemik damar yataklarında hem venülleri ve hem de arteriyolleri genişletebilen ilaçlar hem venöz dönüşü azaltarak kalbin art-yükünü (preşarj, preload) hafifletirler. Hem de aorta içindeki basıncı düşürüp kalbin sistolda yenmesi gereken yükü yani ön-yükü (postsarj, afterload, aortik impedans) azaltırlar. Böylece kalbin yaptığı mekanik işi iki yönden hafifletirler ve oksijen gereksinimini düşürürler. Venülleri genişleten ilaçlar, yukarıda açıklanan, diyastol sırasında oluşan mekanik baskıya bağlı subendokardiyal perfüzyon azalmasını da önleyebilirler.

(iii) Kalbin hemodinamiğinin düzeltilmesi: Hemodinamik incelemeler, angina nöbetinin, esas olarak ekzersiz esnasında ortaya çıkan **geri-dönüşlü akut bir ventrikül yetmezliği** durumu olduğunu düşündürür (Şekil 40.1). Bu incelemelerde stabil anginalı hastaların sol ventriküllerine sokulan bir kateterle ventrikül-içi basınç kaydedilirken, bisikletli ergometrede ekzersiz yaptırmak veya elektriksel intrakardiak "pacing" ile kalp hızını artırmak suretiyle, **yapay anginal kriz** oluşturulmuştur. Bu uygulamalar sırasında, sol ventrikül diyastol-sonu basıncının (SVDSB'nin); ayni uygulamalar normal kimsede yapıldığında meydana gelene göre, anormal derecede daha fazla yükseldiği saptanmıştır. Şöyle ki normal kimsede standart bir ekzersizin SVDSB'de yaptığı yükselme 8–10 mm Hg basıncı kadar olduğu halde, aynı ekzersiz angina'lı hastada 40 mm Hg'ye kadar varan bir yükselme yapmıştır. Bu **anormal yükselme** yukarıda açıklandığı gibi myokard iskemisi sonucu ventrikülün diyastol sırasında yeterince genişleyememesine ve gene iskemi sonucu ventrikülün sistolik fonksiyonunun bozulması, kalbin kendine gelen kanı dışarı pompalamakta güçlük çekmesine bağlıdır. Vazodilatör antianginal ilaçlar (organik nitratlar ve kalsiyum kanal blokörleri) sözü edilen olumsuz durumu düzeltirler.

(iv) Kalp üzerindeki sempatik dürtünün azaltılması: Beta–blokör ilaçlar myokard hücrelerinin beta–adrenerjik reseptörlerini bloke ederek kalp üzerindeki artmış olan sempatik tonusun, hücrenin oksidatif metabolizması ve ventrikülün mekanik fonksiyonları üzerinde yaptığı kamçılayıcı etkinliği azaltırlar veya ortadan kaldırırlar. Böylece oksijen gereksinimini düşürürler.

Antianginal ilaçların terapötik etkililiklerinin değerlendirilmesi: İlaçların antianginal etkililiklerini klinik bakımdan değerlendirirken gözönünde tutulması gereken diğer bir önemli nokta, onların **terapötik değerlerinin** koroner kan akımı üzerindeki etkilerinden ziyade, aşağıdaki oran üzerindeki etkilerine bağlı olmasıdır:

$$\text{Terapötik değer} = \frac{\text{İlacın koroner kan akım hızında yaptığı değişme}}{\text{Kalbin yaptığı mekanik işte oluşturduğu değişme}}$$

Bu oranda pay, myokarda sağlanan oksijen miktarını veya hızını (sunumu), payda ise myokardın gereksindiği oksijen miktarını (istemi) yansıtır. Klinikte myokardın oksijen tüketiminin veya isteminin indirekt bir göstergesi, **ikili–çarpım** (yukarıda değinilen sistolik kan basıncı x kalp hızı)'dır. Eğer istirahat halindeki hastada veya belirli bir miktar efor yapan bir hastada plasebo verildiğinde ve sonra ilac verildiğinde **ikili–çarpım** ölçülür ve bu iki ölçüm karşılaştırılırsa; ilacın istirahat halindeki oksijen tüketiminde veya efora bağlı olarak artan oksijen tüketiminde yaptığı değişme (azalma) ölçülebilir. Kardiyoloji laboratuvarlarında oksijen tüketiminin indirekt göstergesi olarak **"üçlü–çarpım"** değeri de kullanılabilir; bu, ikili çarpımın sistolik ejeksiyon (fışkırtma) süresi ile çarpımına eşittir.

İlaçların deney hayvanlarında, koroner kan akımı, kalp debisi, kalbin yaptığı iş ve oksijen tüketimi üzerine olan etkilerini ölçmek suretiyle antianginal ilaç olarak değerleri yönünden **taramadan geçirilmeleri ve kıyaslanmaları** mümkündür. Bununla ilgili yöntemlere 10. Baskıda değinilmiştir (bkz. s.477).

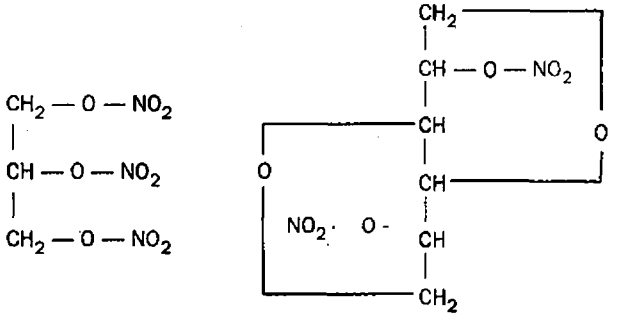
Antianginal ilaçların etkililiği klinik denemelerde hastanın ilacı aldığı süre boyunca **nöbet sayısındaki veya nöbet sırasında kullanmak zorunda kaldığı sublingual nitrogliserin tableti sayısındaki azalma** üzerinden de kabaca değerlendirilebilir.

İLAÇLAR

Sınıflandırma: Aşağıda antianginal ilaçlar dört grup halinde sunulmuşlardır: (i) Organik nitratlar, (ii) Beta–adrenerjik reseptör blokörleri (Beta–blokörler), (iii) Kalsiyum kanal blokörleri ve (iv) Diğer ilaçlar.

1. ORGANİK NİTRATLAR (NİTROVAZODİLATÖRLER)

Organik nitratlar stabil angina nöbetinin geçirilmesi ve önlenmesi için bir yüzyıldan uzun bir süreden beri kullanılmaktadır; daha sonra, aynı yerde kullanılan beta–blokörlerin ve kalsiyum kanal blokörlerinin çıkması nitratların antianginal ilaç olarak önem ve değerini azaltmamıştır. Bu grup ilaçlara **organik nitratlar** veya **nitrovasodilatörler** denilir. Organik nitratlar kimyasal yapı bakımından gliserol ve benzeri polialkollerin nitrat esterleridir. Primer kullanılış yerlerini teşkil eden **stabil angina**'dan **başka;** diğer ilaçlara yardımcı olarak ve bazı durumlarda tek başına **akut koroner sendromların** (stabil olmayan angina, ST yükselmesiz, eski adıyla Q dalgasız, myokard infarktu-



Nitrogliserin **İzosorbid dinitrat**

Şekil 40.4. Nitrogliserin ve izosorbid dinitratın kimyasal yapıları.

su ve akut myokard infarktusu), **konjestif kalp yetmezliğinin ve özel hipertansif durumların tedavisinde ve kontrollu hipotansiyon yapmada** kullanılırlar. Büyük arter ve ven dallarını, arteriyolleri ve özellikle bu ilaçlara en duyarlı damar segmenti olan **venülleri,** onların düz kas hücreleri üzerindeki direkt etkileri ile gevşetirler.

Vazodilatör etki mekanizması: Organik nitratlar, fazla lipofilik bileşiklerdir ve düz kas hücreleri içine kolayca girerler. Orada indirgenmiş serbest sülfhidril, diğer adıyla tiol (—SH) grubu içeren organik doğal maddelerle (sistein, asetilsistein vb. gibi) etkileşerek stabil–olmayan **S–nitrozotiol türevlerine** (nitrozosistein ara–ürünü gibi) dönüşürler (Şekil 40.5). Bu ara ürünler, organik nitrat moleküllerinden nitrik oksid (NO), salıverilmesini potansiyalize eder. İlaçtan açığa çıkan bu NO'ya ek olarak, nitrogliserinin, damar endotelinde nitrik oksid sentaz etkinliğini artırarak L–argininden endojen NO sentezini ve endotelden damar düz kas tabakası içine doğal NO salıverilmesini (bkz. 88. Konu) artırdığı da bulunmuştur (Abou–Mohamed ve diğ., 2000). Nitrik oksid damar düz kaslarında solübl guanilat siklaz enzimini aktive eder ve bu şekilde oluşan sGMP aracılığı ile düz kas hücrelerini gevşetir. Hücre içinde organik nitratlardan oluşan NO da aynı enzimi, endojen NO gibi aktive ederek vazodilatör etki oluşturur. Tavşanlarda nitrogliserin verilmesinin akciğerlerden solunum havasına atılan NO miktarını doza bağımlı bir şekilde artırdığı gösterilerek vücutta nitrogliserinin NO'ya dönüştüğü direkt olarak kanıtlanmıştır (Persson ve diğ., 1994).

Organik nitratlardan hücre içinde NO oluşumu ve enzimin aktivasyonu Şekil 40.5'te gösterilmiştir.

NO reseptörünün, solübl guanilat siklazın **"hem" kısmındaki selektif bir bağlanma noktasından** ibaret olduğu kabul edilmektedir. Bu reseptörlerin doğal agonisti endotelial nitrik oksiddir; bu madde **"endojen nitrovazodilatör"** olarak kabul edilir. NO'yu bağlayıp inaktive eden **hemoglobin** ve guanilat siklazı inhibe eden **metilen mavisi** hem endotelial NO'nun ve hem de organik nitratların vazodilatör etkisini önler.

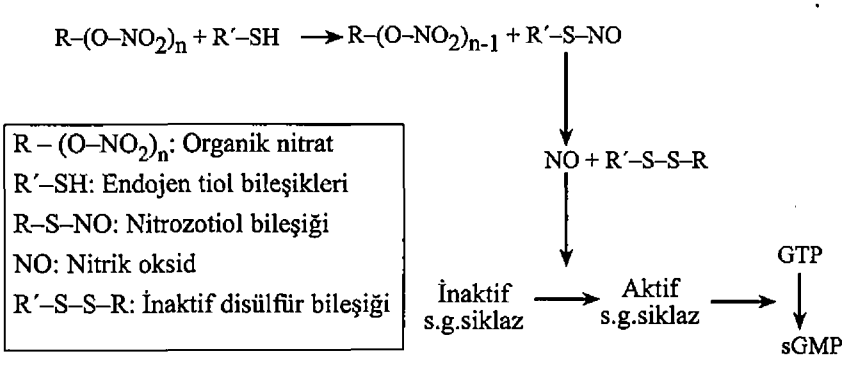
Düz kas hücrelerinde ve diğer hücreler içinde organik nitratlar, **nitrat redüktaz** enzimi tarafından **inorganik nitrit iyonuna** (NO_2^-'ye) de çevrilirler. Nitrit iyonu hücreden dışarı çıkarak plazma ve vücut sıvılarında organik nitrat verilmesinden sonra gözlenen nitrit düzeyindeki yükselmeye neden olur. Bunun düzeyi vazodilatör etki yapmaya yeterli değildir.

Antianginal etki: Nitratların antianginal etkinliği esas olarak sistemik kan dolaşımında yaptıkları hemodinamik değişikliğe bağlıdır. Antianginal ilaçların genel etki mekanizmalarına s.421'de değinilmiştir. Nitratlar bu mekanizmalardan ikinci ve üçüncüsü ile antianginal etki yaparlar. Koroner damar yatağında belirgin vazodilatasyon yaparlarsa da (birinci mekanizma) bunun antianginal etkinliğe katkısı düşüktür. Nitratların antianginal etkisinde koroner damar yatağında yaptıkları dilatasyonun ancak ikincil bir önem arzettiğini gösteren en inandırıcı kanıt Ganz ve Marcus (1972) tarafından bulunmuştur (bkz. 10. Baskı, s.480-81).

Nitratlar kan basıncını düşürdüklerinden **refleks olarak taşikardi** oluştururlar; bu, kalbin oksijen tüketimi bakımından olumsuz bir etkidir.

Diğer düz kaslı yapılar üzerindeki etkileri: Nitratlar sadece damar düz kaslarını değil, bütün düz kasları, innerve veya denerve olsun, gevşetirler. Oddi sfinkterini ve safra kanallarını gevşetirler; morfinin yaptığı safra koliğine karşı nitrogliserin kullanılabilir. Mide–barsak kanalı, bronş ve üreter düz kaslarını da gevşetirler; bu son etkilerin genellikle tedavi yönünden bir değeri yoktur.

Farmakokinetik özellikleri: Organik nitratlar fazla liposolübl maddelerdir; ciltten ve özellikle mukozalardan **kolayca absorbe edilirler.** Bu nedenle sublingual, transdermal ve oral uygulanırlar. Ancak; oral uygulamadan sonra, gastrointestinal kanaldan çabuk ve tam absorbe edilebilmelerine karşın sistemik biyoyararlanımları düşüktür (nitrogliserininki % 10'dan daha az). Bunun nedeni **karaciğerden ilk geçişleri** sırasında büyük oranda hidrolizle inaktive edilmeleridir. Organik nitratların karaciğerdeki hidrolizi glutation–organik nitrat redüktaz sistemi tarafından yapılır (denitrasyon). Molekülden ilk nitro grubunun koparılması hızlı, diğerlerinin koparılması yavaş olur. Plazmadaki **yarılanma ömürleri 2–8 dakika** kadardır. Oral verilen nitratların miktarı, sublingual dozlarına göre



Şekil 40.5. Düz kas hücresi içinde organik nitratlardan S–nitrozotiol türevleri ve nitrik oksid (NO) oluşumu ve solübl guanilat siklaz (s. g. siklaz)'ın aktivasyonu ve siklik GMP (sGMP) oluşumu.

yüksek tutularak biyoyararlanım düşüklüğünün olumsuz etkisi telafi edilir.

Çeşitli koroner kalp hastalığı türlerinde terapötik değerleri: Stabil angina krizini geçirmek için birinci sıra ilaç olarak kullanılırlar; **profilaktik olarak** düzenli şekilde alındıklarında nöbetlerin sıklığını azaltırlar, ekzersize toleransı artırırlar ve efor testinde ST segmenti depresyonuna ve ağrı oluşmasına kadar geçen süreyi uzatırlar. Angina ile birlikte belirgin sol ventrikül dilatasyonu veya sol ventrikülün sistolik fonksiyonunda azalma ya da konjestif kalp yetmezliği olan hastalar, kronik nitrat tedavisi için en uygun olan kimselerdir. Angina ile birlikte hipertansiyon varsa, kronik tedavi (angina profilaksisi) için beta–blokörler veya kalsiyum antagonistleri tercih edilir. Kısa bir süre önce myokard infarktusu geçirenlerde genellikle beta–blokörler tercih edilmelidir.

Stabil–olmayan angina nöbetine ve ST-yükselmesiz myokard infarktusuna eşlik eden bölgesel myokard iskemisinin ve ona bağlı göğüs ağrısının giderilmesinde nitratlar birinci sıra ilaçlardır. Bu indikasyonda, sublingual, oral veya transdermal nitrat uygulanması kısıtlı bir yarar sağlayabilir. Bunlarla kontrol altına alınamayan olgularda **i.v. nitrogliserin**'e geçilir. Nitratların yaptığı refleks kalp stimülasyonunun angina üzerinde olumsuz etkisini ortadan kaldırmak için nitratlarla birlikte **beta–blokör ilaç tedavisi** yapılır. Sözkonusu indikasyonda bu ilaçlar yanında rutin olarak kullanılan ilaçlar **aspirin** veya benzeri antitrombositik ilaçlar (klopidogrel gibi) **ve heparin**'dir (bkz. 50. Konu). Anjioplasti yapılması da gerekebilir.

Akut myokard infarktusu tedavisinde iskemiyi azaltmak ve ona bağlı ağrıyı gidermek için, antitrombotik ilaçlara ve morfine ek olarak, nitratlar ilk sırada kullanılacak ilaçlardır; ancak sistolik kan basıncı 90 mmHg veya daha düşükse kullanılmamalıdırlar. Hemodinamik parametrelerin oynak olduğu bu indikasyonda **nitrogliserin** gibi çabuk başlayan, kısa süreli etki yapan ve istenmiyen bir hemodinamik değişme halinde kesildikten sonra etkisi çabuk kaybolan bir ilaç, **uzun etkili nitratlara tercih edilir.** Sağ ventrikülü de tutan alt–duvar infarktusunda kontrindikedirler; bu durumda kalp debisi oldukça düşük olup hipotansiyon gelişmiştir ve nitratlar ufak dozda bile sistolik basıncı daha da düşürebilirler. Nitrogliserinin bu indikasyondaki dozlamına aşağıda değinilmiştir.

Atenolol ve metoprolol gibi **beta-blokör ilaçların** da akut myokard infarktusunda **akut dönemde** önce intravenöz ve sonra oral kullanılmalarının erken dönemdeki **mortaliteyi azaltabildiği bulunmuştur.** İyileşmeye başlamış infaktuslu hastalarda erken dönemde asebutolol, metoprolol, propranolol ve timolol **komplikasyonlara karşı koruma** sağlar. Diğer beta-blokörler bu dönemlerde fazla incelenmemişlerdir. Myokard infarktusu geçirmiş hastalarda yukarıda sayılanlar gibi bazı beta-blokörlerin **ikincil profilaksi**de yararlı oldukları ve yineleme oranın düşürdükleri bulunmuştur. Ancak hipotansiyonu, bradiaritmileri, astma ve KOAH gibi obstrüktif akciğer hastalığı ve kontrol altına alınmamış kalp yetmezliği olan hastalarda myokard infarktusundan sonra ikincil profilaksi için **beta-blokör kullanma uygun değildir.**

Vazospastik angina (variant angina)'da nitratların profilaktik ve terapötik değeri vardır; nadir görülen bu tür angina üzerinde yapılan incelemelerde nitratların ve kalsiyum kanal blokörlerinin aynı derecede etkili olduğu bulunmuştur.

"Sessiz" miyokard iskemisi denilen ve görece sık meydana geldiği son zamanlarda anlaşılan bir klinik durumda antianginal ilaçların önleyici ve düzeltici ilaç olarak değeri vardır.

Sınıflandırma: Nitratlar sublingual veya oral uygulandıklarında yaptıkları etkinin devam süresine göre **kısa etkili nitratlar** ve **uzun etkili nitratlar** olarak iki alt–gruba ayrılırlar. Kısa etkili nitratlar nitrogliserin ve günümüzde pek kullanılmayan ve inhalasyon suretiyle verilen amilnitrit'tir. Nitrogliserin, stabil angina nöbetinin akut profilaksisi için, nöbete yol açması beklenen efor ve benzeri durumlardan hemen önce alınarak kullanılır veya meydana gelmiş bir nöbetin geçirilmesi için kullanılır. Ancak nitrogliserin'in flaster (TTS, transdermal terapötik sistem) veya diğer adıyla yama ("patch") şeklinin yapılması ve ayrıca i.v. infüzyonla uygulanmaya başlanması onun "uzun etki" oluşturmasını sağlamış ve diğer alt–gruptaki nitratlar gibi kullanılmasına olanak vermiştir. Uzun etkili nitratlar izosorbid dinitrat, izosorbid mononitrat ve daha seyrek kullanılan pentaeritritol tetranitrat, eritritil tetranitrat ve mannitol heksanitrattır. Bunlar angina nöbetlerinin kronik profilaksisi için devamlı olarak kullanılırlar. İzosorbid dinitrat nöbete neden olabilecek durumlardan hemen önce alınarak akut profilaksi amacıyla da kullanılabilir.

Nitrogliserin

Gliserol'un 3 molekül nitrik asidle yaptığı esterdir. Uçucu bir sıvıdır. Özellikle sıcak ortamda, hidroliz suretiyle kolayca bozunur. Bu bakımdan nitrogliserin müstahzarlarının stabilitesi farmasötik yönden zorluk arzeder ve bu müstahzarlar uzun süre saklanamazlar. Nitrogliserin, özel eksipiyanlara adsorbe ettirilerek ve stabilizatör madde katılarak sublingual tablet haline getirilir. Bu tabletler ışıktan ve aşırı ısıdan korunmalıdırlar; tablet müstahzarları cam şişelerde ve pamuksuz olarak ambalajlanmalıdır. Saf nitrogliserin patlayıcı bir maddedir.

Nitrogliserin **sublingual** uygulandığında ağız mukozasında çabuk absorbe edilir ve antianginal etkisi 1–1.5 dakika içinde başlar. Plazmadaki yarılanma ömrü 7 dakika kadardır. Etkisi 30–60 dakika kadar devam eder. Sublingual olarak 0.3–0.6 mg kullanılır. Nöbet esnasında veya nöbetin prodrom belirtileri ortaya çıkınca ya da nöbete neden olması beklenen bir efor yapılmadan önce alınır. Oturur durumda alınması tavsiye edilir. Ayakta iken alındığında ortostatik hipotansiyon gelişebilmesi nedeniyle ilk birkaç dakika içinde senkop (bayılma) yapabilir. Halen Türkiyede sublingual tableti pazarlanmamıştır. Onun yerine izosorbid dinitrat sublingual tableti veya görece pahalı olan nitrogliserin sprey preparatı kullanılabilir.

Angina nöbeti esnasında uygulanan ilk sublingual tabletten sonra ağrı çoğu zaman geçer, geçmezse üç dakika sonra ikinci bir tablet uygulanır; ağrı geçene kadar bu şekilde birkaç tablet daha uygulanabilir. Ağız boşluğu içine püskürtme (sprey) suretiyle bukal yani ağız–içi uygulanan basınçlı aerosol şeklindeki nitrogliserin müstahzarları da vardır ve Türkiyede pazarlanmıştır. Aerosolun içine konulduğu ölçülü inhilatörün valfine basıldığında her seferinde 0.4 mg nitrogliserin ağız boşluğuna püskürtülür.

Nitrogliserin'in sublingual, bukal veya ağızdan uygulanan **yeni farmasötik şekilleri,** bu ilacın kronik profilaksi için kullanılması olanağını artırmıştır. Bunlardan biri **transmukozal kontrollu–salan* nitrogliserin tabletleri**dir (Nitrogard gibi). Bir diğer farmasötik şekil oral (yutulmak suretiyle) alınan **modifiye** (uzatılmış veya yavaş)**–salan nitrogliserin kapsülleri** veya **tabletleri**dir. Nitrogliserin'in sözkonusu iki farmasötik şekli hakkında 10. Baskıda bilgi verilmiştir. Bunlar halen Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Nitrogliserin'in transdermal (cilt üzerine) uygulamaya özgü iki farmasötik şekli de kronik profilaksi için kullanılır. Bunlardan biri, **transdermal terapötik sistem (TTS) veya "flaster"dir** (genel bilgi için bkz. 3. Konu). 5–20 mg arasında değişen miktarda nitrogliserin içeren ve cilt üzerine yapıştırıldığında, içindeki ilacı sabit hızda 24 saat boyunca salıveren nitrogliserin flasterleri Türkiye'de de pazarlanmıştır. Salıverilen nitrogliserin ciltten çabuk ve tam absorbe edilir. Nitrogliserin flasterlerinin etkisi, uygulandıktan 3–4 saat sonra belirginleşir ve flasterden nitrogliserin salıverildiği sürece (24 saat) etki devam eder. Flaster kaldırıldığında, daha önce absorbe edilmiş olan nitrogliserin vücutta çok çabuk parçalandığından, etki kısa zamanda ortadan kalkar. Flaster içinde 10 mg veya daha düşük miktarda nitrogliserin uygulandığında klinik etkililiğin yeterli olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle flaster içinde anginalı hastalarda 15–25 mg/24 saat ve konjestif kalp yetmezliğinde 20–60 mg/24 saat dozunda nitrogliserin kullanılması tavsiye edilmektedir.

Nitrogliserin flasteri uygulanmasının aşağıda belirtildiği şekilde akut tolerans gelişmesine neden olmasından dolayı, flasterin **günde 12–16 saat** kadar uygulanması ve böylece her gün 8–12 saatlik nitratsız interval bırakılması gerekir. Bu şekildeki **intermitent uygulamanın** bir yolu, hastanın gece yatarken flasteri çıkarması ve nitrogliserin yokluğunu telafi için bu sırada ağızdan bir kalsiyum kanal blokörü gibi diğer gruptan bir koroner dilatörü alması ve ertesi gün kalktığında yeni bir flaster yapıştırmasıdır. Cilt üzerine uygulanan diğer bir nitrogliserin preparatı % 2'lik **nitrogliserin merhemi**'dir, fazla kullanılmaz; buna Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1193). Nitrogliserin merhemi Türkiye'de pazarlanmamıştır. Merhem Raynaud sendromu gibi yüzeyel vazospazm durumlarında spazmı çözmek için de kullanılabilir.

Akut myokard infarktusunda ağrıyı geçirmek için başlangıçta 5 dakika ara ile üç doz sublingual nitrogliserin verilir; ağrı geçmezse ve belirgin sistemik hipertansiyon ve/veya pülmoner konjestiyon varsa 10 μg/dak hızı ile başlayarak i.v. nitrogliserin infüzyonu yapılır. İnfüzyon hızı ağrıdaki düzelmeye ve/veya sistolik kan basmcındaki düşmeye göre 3–5 dakikalık aralarla artırılarak 200 μg/dakika hızına kadar çıkılabilir. Normotansif hastalarda sistolik basıncın % 10'dan ve hipertansif hastalarda % 30'dan daha fazla düşmemesine dikkat edilir. Bu uygulamanın tolerans gelişmesi nedeniyle 48–72 saatten uzun olması tavsiye edilmez; infüzyon hızı 40 μg/dak veya daha fazlaysa tolerans daha çabuk gelişir. Toleransı önlemek için, 12 saatlik uygulamadan sonra 12 saat ara verilerek uygulama intermitent (periyodik) şekilde yapılabilir. **Stabil–olmayan anginada ve ST yükselmesiz myokard infarktusunda** da yukarıdakine benzer şekilde nitrogliserin uygulanabilir. Nitrogliserin uygulamasının bu durumlardaki başlıca kontrindikasyonları ileride belirtilmiştir. Nitrogliserin'in i.v. infüzyonu için cam şişe içinde, fizyolojik steril bir solüsyon ile 100–400 μg/ml konsantrasyonunda infüzyon solüsyonu hazırlanır; infüzyon borusu olarak **polietilen boru** ("tüp") kullanılır; polivinilklorürden yapılmış, olağan infüzyon boruları kullanılırsa nitrogliserin borunun çeperine yapışacağı için (sorpsiyon olayı) damar içine giden ilaç miktarı ve etkinlik azalır.

Nitrogliserin yukarıda belirtilen farmasötik şekillerde verilmek suretiyle **akut ve kronik konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi**nde de kullanılabilir (bkz. 42. Konu), fakat bu indikasyonda, kronik kullanılışta izosorbid dinitrat ve izosorbid mononitrat genellikle tercih edilir.

İzosorbid dinitrat

Farmakolojik etki kalıbı bakımından nitrogliserine benzer; ancak vücutta hidroliz yapan enzimlere karşı ondan daha dayanıklıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü nitrogliserininkinden çok daha uzundur. Karaciğerde hidrolizle izosorbid mononitratlara dönüşür; dönüşümün yarılanma ömrü 45 dakika kadardır. İzosorbid 5–nitrat ana metabolitidir ve etki gücü izosorbid dinitrata göre daha fazladır; eliminasyon yarılanma ömrü 5 saattir. İzosorbid dinitrat nöbet sırasında ve nöbeti başlatması muhtemel durumlarda, **sublingual olarak** 5–15 mg dozunda alınır. Etkisi nitrogliserinden biraz daha geç (3–3.5 dakikada) başlar; fakat daha uzun sürer (1 saate kadar). Dayanıksızlık gösteren hastalarda, 2.5 mg dozunda verilebilir. **Ağızdan** günde 2–3 kez 20 mg veya 2 kez 40 mg dozunda yutularak alınmak suretiyle kronik profilaksi için de kullanılabilir; başlangıçta bir kezlik dozlar 10 mg olmalı ve sonra giderek artırılmalıdır. Daha sık kullanılması tolerans oluşmasını hızlandırabilir. Bu dozda günde 4 kez bir hafta verilmesi sonucu hemodinamik etkilerinin ve antianginal etkililiğinin belirgin derecede azaldığı ve etki süresinin kısaldığı bulunmuştur. İlaç kesilirse tolerans kısa zamanda geçer ve hasta uygulamanın başındaki kadar duyarlı hale gelir. Ağızdan alınan izosorbid dinitratın etkisi 15–45 dakikada başlar, 45–120 dakikada maksimuma ulaşır ve toplam 2–6 saat kadar sürer. Modifiye (yavaş) salan tableti şeklinde günde

* Salan yerine salımlı sözcüğü de kullanılabilir.

bir kez 40–60 mg alınır. Bazı ülkelerde **ağıza püskürtmek suretiyle** uygulanan **sprey şekli** de bulunur. Bir basışta 1.25 mg ilaç püskürtür; bir seferde 1–3 kez püskürtme yapılabilir. Cilde günde bir kez 30 mg püskürtülerek uygulanan **transdermal sprey** şekli de yapılmıştır.

İntravenöz infüzyonla verilmek üzere injeksiyonluk şekli Türkiye dahil çeşitli ülkelerde pazarlanmıştır; saatte 2–10 mg hızında infüze edilir, gerekirse hız 20 mg'a çıkarılabilir. Akut myokard infarktusu, stabil–olmayan angina ve akut sol kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır.

İzosorbid mononitrat: Antianginal etkisi kalitatif yönden izosorbid dinitratınkine benzer; ona göre bir üstünlüğü yoktur. Oral verildiğinde sistemik biyoyararlanımı tama yakındır. Daha uzun etkilidir. İlaç olarak kullanılan bu madde, izosorbid dinitratın kısmi hidrolizi sonucu, ondan vücutta bir metabolit olarak da oluşur. İzosorbid mononitrat günde 2 veya 3 kez ağızdan (yutularak) 20–40 mg verilir.

Tolerans gelişmesi ve kesilme sendromu

Nitratlar uzun süre devamlı olarak kullanıldıklarında, vazodilatör ve diğer bazı hemodinamik etkilerine karşı tolerans gelişebilir. Nitrogliserin flasteri uygulanması, izosorbid dinitrat veya mononitratın modifiye salan şekillerinin uygulanması ve devamlı intravenöz nitrogliserin uygulanması gibi durumlarda damar düz kaslarının nitratlara kesintisiz bir şekilde maruz kalması, 24 saat içinde bile kısmi bir toleransa ve buna bağlı olarak vazodilatör ve antianginal etkinliğin azalmasına neden olabilir. Yüksek doz, tolerans gelişmesini hızlandırır. Tolerans genellikle kısmidir; etkinliğin tamamiyle kaybolması nadir görülen bir durumdur. Toleransın diğer bir özelliği bütün hastalarda görülmemesi ve kişiler arasında toleransın derecesinin farklı olmasıdır. Toleransın önlenmesi için nitratların etkili olan en küçük dozda verilmesi, günlük veriliş sıklığının mümkün olduğu kadar azaltılması ve dozlar arasında vücutta nitratsız intervaller bırakılması yani **intermitent uygulama** yapılması gerekir.

Tolerans oluşmasını önlemek için nitrogliserin TTS'sinin cilt üzerinde kalma süresinin veya i.v. infüzyon süresinin, daha önce belirtildiği gibi, **günde 12–16 saati geçmemesi,** oral izosorbid dinitrat veya mononitrat tabletinin günde 3 kezden fazla verilmemesi ve bunların modifiye (yavaş)–salan şekillerinin saat 8'de ve 14'te olmak üzere **"asimetrik" şekilde uygulanması** tavsiye edilir. İntermitent uygulamada günün nitratsız geçen süresi içinde angina nöbetlerinin sıklaşması gibi sakıncalı bir durumun genellikle görülmediği bulunmuştur. Gene de, nitratsız geçen süre içinde koruma sağlamak üzere nitratın beta–blokörler veya kalsiyum kanal blokörleri ile birlikte ikili kombinasyon şeklinde kullanılması tavsiye edilir. Ancak üçlü (tripl) bir kombinasyon tavsiye edilmez; böyle bir kombinasyonun, "nifedipin + nitrat" veya "nitrat + beta–blokör" ikili kombinasyonlarına göre ekzersize dayancı artırmak bakımından ilave bir yararının olmadığı saptanmıştır.

Uzun süreli nitrat tedavisi sırasında veya organik nitrat işleyen patlayıcı madde endüstrisi işçilerinde olduğu gibi, nitratlara uzun süre maruz kalma, bir tür "bağımlılık" oluşturabilir. Bu işçilerden bazılarında, işlerinden ayrılıp nitratsız ortamda yaşamaya başlamalarından sonra, kısa bir süre içinde, "rebound" vazokonstriksiyona bağlı olarak istirahat sırasında gelen angina ağrıları ve hatta akut myokard infarktusu oluştuğu saptanmıştır. O nedenle, uzun süre süreli nitrat uygulanan hastalarda ilacın kesilmesi gerekirse, bunu birden değil, dozu giderek azaltmak (yamuklamak) suretiyle yavaş yapmak tavsiye edilir.

Nitratlara toleransın mekanizması: Nitratların devamlı uygulanması sırasında, hücre sitoplazması içindeki indirgenmiş —SH grubu içeren maddelerin bu gruplarının azaldığı saptanmıştır; hücre içinde nitratlarla etkileşme sonucu oluşan oksidlenmiş kükürt içeren **disülfür bileşiklerinin (R–S–S–R), serbest —SH grubu içeren bileşiklere rejenerasyonu** kısıtlı bir hızda olur. Bu nedenle uzun süre nitratlara maruz kalma, hücrede serbest —SH grubu içeren bileşikleri tüketir (**—SH deplesyonu**). Bu durumun **nitratlara tolerans** gelişmesinin nedeni olduğu varsayılmıştır. Ancak yukarıda sözü edilen, nitrogliserin verilmesinden sonra tavşanlarda solunum havasında atılan NO miktarını izlemeye dayanan deneylerde tekrarlanan nitrogliserin injeksiyonları ile atılan NO miktarının giderek düştüğü ve bu olayın ilacın hipotansif etkisinin giderek azalması yani tolerans gelişmesi ile paralellik gösterdiği bulunmuştur. Fakat glutation ve benzeri tiollü bileşiklerin yüklenmesi ile, NO atılmasındaki azalma ve tolerans gelişmesi önlenememiştir. Bu, yukarıdaki varsayıma aykırı bir gözlemdir. Bu gözlemlere dayanarak organik nitratlara tolerans gelişmesinin, **—SH deplesyonuna (tükenmesine) değil, organik nitratların NO'ya biyotransformasyonunun metabolit inhibisyonu olayı ile giderek azalmasına bağlı olduğu** ileri sürülmüştür. Nitratların vazodilatör etkilerine tolerans oluşmasında, damar endotelinden salıverilmesine neden oldukları endojen NO'nun azalması da kısmen rol oynayabilir. Endotel hücrelerine, **endojen NO**'nun ön–maddesi olan L–argininin girişinin başlangıçta organik nitratlar tarafından artırıldığı, sonra bunun giderek azaldığı bulunmuştur. Ortama L–arginin katılmasının vazodilatör etkiye karşı gelişen toleransı kısmen ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Nitratlara karşı tolerans gelişen düz kaslı yapılar, sodyum nitroprusiat gibi doğrudan doğruya NO salıveren maddelere ve endotelial NO'ya çapraz tolerans göstermezler.

Kombine tedavi

Angina pektoris tedavisinde, **beta–adrenerjik blokörler** ile nitrogliserin veya diğer nitratlar kombine kullanılabilirler. Bu iki tür ilaç, angina nöbetini önlemek bakımından sinerjistik biçimde etkileşirler ve birbirlerinin antianginal etkililik yönünden olumsuz sayılan bazı kardiyak etkilerini nötralize ederek düzeltirler. Beta–blokör ilaç devamlı alınır ve bazal profilaksi yapar; nitrat ise ya akut tedavi için nöbet sırasında uygulanır veya kronik profilaksi

için oral ya da transdermal yoldan intermitent şekilde uygulanır.

Beta–blokör ilaçlar, nitratlar gibi kalbin oksijen tüketimini azaltırlar, ayrıca nitratların yaptığı refleks taşikardiyi önlerler. Nitratlar da beta–blokörlerin ventrikül diyastol–sonu basıncında yapabilecekleri artmayı düzeltirler; ayrıca refleks sempatoadrenal stimülasyon yapmaları sonucu, beta–blokörlerin diğer olumsuz etkileri olan kontraktilite azalmasını ve ejeksiyon süresindeki uzamayı da düzeltirler.

Diğer kullanılış yerleri

Tek doz nitrogliserin ile geçmesi, anginal ağrının patognomonik bir özelliğidir. Göğüsteki bir ağrının, koroner kalp hastalığına mı ya da kalple ilgili olmayan nedenlere mi bağlı olduğunu anlamak için tanı amacıyla, ağrılı hastaya sublingual nitrogliserin verilebilir. Anginal ağrı ile myokard infarktusuna bağlı ağrının ayırt edilmesi için de bu yöntemlerden yararlanılabilir. İnfarktusa bağlı ağrı tek doz nitrogliserin ile azalmaz; ancak angina ağrısının da seyrek de olsa tek doz nitrogliserin ile azalmayabileceği gözönünde tutulmalıdır.

İntravenöz nitrogliserin infüzyonu, bazı ameliyatlarda (nöroşirürji, kalp-damar ve ortopedi ameliyatları gibi) kanamayı azaltmak için başvurulan **kontrollu hipotansiyon** yönteminde, **hipertansif kriz tedavisi**nde ve vazokonstriktör ilaçların aşırı dozuna bağlı akut kan basıncı yükselmesinin tedavisinde kullanılabilir. Ağır pülmoner hipertansiyon olgularının bazılarında nitrat tedavisinin yararlı olduğu bildirilmiştir. Nitrogliserin merhemi, intravenöz ilaç injeksiyonu yapılacak hastalarda, ince ve iğne sokulması zor yüzeyel venleri genişletmek için kullanılabilir. Kronik konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmalarına 42. Konuda değinilmiştir.

Kalp üfürümlerinin lokalizasyonunu ayırt etmek için tanı amacıyla hastaya amilnitrit koklatılarak, üfürümlerde oluşan değişmeler incelenebilir. Mitral yetmezliğine bağlı üfürüm bu sırada azalır, aorta kapakçıklarındaki daralmaya ve hipertrofik obstrüktif kardiyomyopatiye bağlı üfürümler ile triküspid yetmezliğine bağlı olanlar ise şiddetlenir.

Nitratların yan tesirleri ve kontrindikasyonları

Nitratlar, **kan basıncında ileri derecede düşme ve bunun sonucu senkop** yapabilirler. Refleks olarak taşikardi oluştururlar. Nabız basıncını düşürüp nabzın filiform hale geçmesine neden olabilirler. Organik nitratlar yüz ve boyundaki cilt damarlarında vazodilatasyon sonucu **kızarma (flushing)** meydana getirirler. Menenj damarlarını genişletirler ve koroid pleksusların genişlemesi sonucu BOS salgılanmasını artırıp kafa–içi basıncını yükseltirler; böylece zonklayıcı tipte **başağrısı** yaparlar. Aköz hümör salgısını artırıp **göz–içi basıncını yükseltebilirler;** bunun sonucu glokomlularda nöbeti davet edebilirler. Devamlı olarak kullanıldıklarında nitratların vazodilatasyonla ilgili yan tesirlerine karşı bir kaç haftada tolerans oluşur. Sodyum nitrit ile ve amilnitrit gibi vücutta çabuk nitrit iyonuna dönüşen nitratlar ile daha fazla olmak üzere, bütün nitratlar vücutta oluşturdukları nitrit iyonunun hemoglobini **methemoglobine** oksidlemesi nedeniyle yüksek dozlarda verildiklerinde **methemoglobinemi** yapabilirler; buna bağlı olarak **syanoz** gelişebilir.

Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopatide, kalbe venöz dönüşü azaltarak kanın aortaya çıkışındaki tıkanıklığı artırabilirler. Bu hastalarda kullanılmamalıdırlar. Kor pulmonale ve diğer nedenlere bağlı arteriyel hipoksemi olgularında hipoksemiyi artırdıklarından kullamlmamaları tavsiye edilir.

Alkolle birlikte alınmamalıdır, alkol mide–barsak kanalından nitrogliserin absorpsiyonunu artırır; ayrıca onun hipotansif etkisini potansiyalize eder.

Nikorandil

Nitrat benzeri etki yapan potasyum kanalı açıcı bir ilaçtır. Nitratlar gibi hem arteriyolleri ve hem de venülleri gevşetir. Yan tesirleri bakımından da nitratlara benzer. Angina pektoriste nöbetlerin profilaksisi için ağız yolundan başlangıçta günde 2 kez 10 mg verilir; doz giderek günde 2 kez 30 mg'a kadar artırılabilir. Başağrısı sorun oluşturuyorsa günde 2 kez 5 mg ile başlanır. Birkaç günde başağrısı yapıcı etkisine tolerans gelişir ve ağrı azalarak kaybolur.

2. BETA–ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (BETA–BLOKÖRLER)

Kalbin beta ($ß_1$)–adrenerjik reseptörlerini bloke ederek kalp üzerindeki sempatoadrenal kamçılayıcı tonusu azaltırlar veya kaldırırlar. Böylece kalbin atış hızını, kontraktilitesini, debisini ve ayrıca bazen arteriyel kan basıncını da düşürerek myokardın oksijen gereksinimini önemli derecede azaltırlar; kalp hızındaki azalma sonucu koronerlerin diyastolde dolma süresini uzatırlar ve myokardın perfüzyon olanağını artırırlar. Bu temel etkiler sonucu stabil angina'da nöbet sıklığını azaltırlar; normal bir kimsede ekzersiz kapasitesini kısıtladıkları halde, anginalı hastada ekzersize dayancı artırırlar. Bu olumlu etkilerine karşılık,antianginal etkinlikleri yönünden olumsuz sayılan etkileri de vardır. Şöyle ki damarların $ß_2$ reseptörlerini de bloke ettiklerinden onlar üzerindeki genişletici sempatoadrenal tonusu da kaldırırlar; bu nedenle koroner damar yatağında vazodilatasyon yapmadıktan başka dolaylı vazokonstiktör etki potansiyelleri nedeniyle arteriyoler rezistansı artırırlar, stenozlu arter segmentinde büzülmeye neden olabilirler ve sonuçta koroner kan akımını azaltabilirler. Sol ventrikülün diyastol–sonu basıncını artırabilirler; ejeksiyon süresini uzatırlar.

Nitratlar ve diğer koroner dilatörleri ile beta–blokörler arasındaki çeşitli kardiyovasküler parametreler üzerine **etkileri yönünden varolan farklar** Tablo 40.1'de gösteril-

TABLO 40.1
Organik nitrat ve kalsiyum kanal blokörü koroner dilatörü ilaçlarla beta–adrenerjik reseptör blokörü ilaçların kardiyovasküler sistemle ilgili çeşitli parametrelere etkileri yönünden karşılaştırılması[1]

Parametre	Koroner dilatörleri	Beta–blokörler
Koroner kan akımı	O veya ↑	O veya ↓
Venöz dönüş	↓	O
Ortalama kan basıncı	↓	O veya ↓ (hafif)
Total periferik damar rezistansı	↓	O veya ↑
Kontraktilite	O[2]	↓
Sol ventrikül büyüklüğü	↓	↑
Sol ventrikül diyastol–sonu basıncı	↓	↑
Myokard–içi sistolik gerilim	↓	↓
Atış hızı	↑	↓
Debi	↓	↓
Kalbin yaptığı iş	↓	↓
Oksijen tüketimi	↓	↓
A–V iletim hızı	O[3]	↓

1. Aşağı dönük oklar azalmayı, yukarı dönük olanlar artmayı ve O belirgin bir değişme olmadığını gösterir.
2. Verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörleri hafif negatif inotrop etkili gösterirler, fakat nitratlar ve dihidropiridin türevi kan basıncını düşüren koroner dilatörleri refleks sempatik etkileriyle kontraktiliteyi hafif artırabilirler.
3. Verapamil A–V iletimi önemli derecede deprese edebilir. Diğer koroner dilatörler bu iletime etkisizdir.

miştir.

Stabil anginanın tedavisinde, beta–blokörler nitratlardan sonra ikinci sırayı alan önemli ilaçlardır. Bu amaçla, devamlı alınmak suretiyle, nöbetlerin **kronik profilaksisi** için kullanılırlar. Onlara ilave olarak, akut profilaksi için veya oluşmuş bulunan nöbetin geçirilmesi için kısa etki süreli nitratlar uygulanır (sublingual nitrogliserin gibi). Uzun etkili nitrogliserin veya izosorbid dinitrat ya da mononitrat preparatları ile de kombine edilebilirler. Ayrıca, nifedipin, diğer dihidropiridin türevleri ve diltiazem ile de kombine kullanılabilirler; fakat verapamil gibi kalp üzerindeki depresan etkisi belirgin olan kalsiyum antagonisti ilaçlar ile kombinasyonları sorun yaratabilir; beta–blokör kullananlarda parenteral verapamil uygulanmamalıdır. Angina olgularının % 20 kadarında beta–blokörlerin etkisiz bulunduğu görülmüştür; bu olgularda nitratlarla veya kalsiyum kanal blokörleri ile kombinasyonları başarılı sonuç alınmasını sağlar.

Stabil–olmayan angina'da, myokard oksijen tüketimini, kalp atış hızını ve kontraktilitesini ve duvar gerilimini azaltmaları nedeniyle terapötik yarar sağlarlar. Çok sayıda hasta üzerinde yapılan Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) adlı plasebo kontrollu çift–kör bir denemede, günde 2 kez ağızdan metoprolol verilmesinin stabil–olmayan anginalı hastalarda 48 saat içindeki iskemik nüksleri ve myokard infarktusu riskini azalttığını göstermiştir (Prisant ve diğ., 1994). Bu durumda beta–blokör ilaçların ilk dozu i.v. olarak da verilebilir (i.v. metoprolol veya atenolol gibi); ancak çok kısa etki süreli olan **esmolol** injeksiyonu başlangıç tedavisi için diğer beta–blokörlere tercih edilir. Bradikardi, hipotansiyon, kalp bloku vb. gibi istenmiyen bir durum geliştiğinde esmololun kesilmesi ile etkisi çok kısa zamanda geçtiği için durum hemen düzelir. Esmolol'un ilk dakikalarda 2 mg/dak hızında i.v. injeksiyonu ve sonra dozun giderek artırılarak "kan basıncı x kalp hızı" çarpımında % 25'lik bir azalma sağlanana kadar en fazla 24 mg/dak hızına çıkılması tavsiye edilir. Sözkonusu indikasyonda beta–blokörlere nifedipin gibi kısa süreli dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin eklenmesi başarı oranını artırmaz. Beta–blokörlerle birlikte, antitrombositik ilaçlar ve heparin (bkz. 45. Konu) rutin olarak kullanılır.

Nadir görülen **vazospastik angina'da** (variant angina'da) spazmı artırmaları nedeniyle, genellikle (fakat olguların hepsinde değil) etkisizdirler ve nöbetleri sıklaştırabilirler; onun için bu tür angina'da **kontrindikedirler.**

Akut miyokard infarktusunun tedavisi için erken dönemde intravenöz atenolol veye metaprolol kullanılabilir; bu indikasyonda beta–blokörlerin ikincil profilaksi için kullanılışına ileride değinilmiştir (bkz. 43. Konu, "Beta–blokör ilaçların kullanıldığı yerler" kısmı). **İkincil profilaksi** için yararlı oldukları, reinfarksiyon insidensini azalttıkları ve ilk infarktustan sonra geçirilen ömrü (sağkalımı) uzattıkları birçok epidemiyolojik incelemede gösterilmiştir. Beta–blokör ilaçlar bu bakımdan kalsiyum kanal blokörlerine göre **üstünlük** gösterirler. Diltiazem kullanılarak yapılan çok–merkezli klinik denemelerde kalsiyum kanal blokörü uygulanmasının, reinfarksiyon oranını (hızını) ve mortaliteyi plasebo alan gruptakine göre azaltmadığının bulunmuş olması bu üstünlük lehine bir gözlemdir. Beta–blokörlerin kardiyovasküler etkinlikleri her iki durumda da aynı olduğundan, anginalı hastaların ilk akut myokard infarktusuna karşı korunmasında **(birincil profilakside) de, ikincil profilaksideki kadar etkili olduklarına inanılmaktadır.**

Beta–blokörlerin stabil angina olgularında kullanılması tavsiye edilen **dozları ve veriliş sıklıkları,** 43. Konuda Tablo 43.3 ve 43.4'te gösterilmiştir. Antianginal etkililikleri ve yararları bakımından **kardiyoselektif** (β_1–reseptörlere–selektif) beta–blokör ilaçlarla (metoprolol, atenolol ve asebutolol gibi), **non–selektif olanlar** (propranolol gibi) arasında belirgin bir fark yoktur; ancak β_2–reseptörlerin blokajından ileri gelen yan tesirleri (bronkokonstriksiyon ve periferik perfüzyonun azalması gibi) biraz daha az oluşturmaları nedeniyle kardiyoselektif olanlar belirli bazı durumlarda (astma ve periferik arter hastalıkları gibi) daha az sakıncalı olabilirler.

Beta–blokörlerle yapılan uzun süreli stabil angina tedavisine **birden son verilmemelidir.** Bu, angina nöbetlerinin sıklaşmasına, ventriküler aritmilere ve hatta infarktus oluşmasına neden olabilir. Bu olay bir "rebound" fenomeni olabileceği gibi, tedavi sırasında beta–blokör ilaç "şemsiyesi" altında koroner damarlardaki patolojik proçesin doğal olarak ilerlemiş olmasına da bağlı olabilir. Ayrıca uzun süre beta–blokör uygulanması kalpteki beta–reseptörlerin sıklığını artırır (up–regulation) ve kalbin ilaç kesilince sempatoadrenal stimülasyona duyarlığını yükseltir.

Beta–blokör ilaçların genel **farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri ile yan tesir ve kontrindikasyonlarına** 43. Konuda değinilmiştir.

Beta–blokörlerin diğer antianginal ilaçlarla kombinasyonu

Beta–blokörler, sinerjistik antianginal etkileşme ve birbirlerinin yan tesirlerini düzeltme nedeniyle **nitratlarla** birlikte ikili kombinasyon şeklinde kullanılabilirler; buna s. 426'da değinilmiştir.

Sadece beta–blokörlerle veya sadece **kalsiyum kanal blokörleri ile** yeterli derecede kontrol altına alınamayan stabil anginada bu iki ilaç, belirli koşullar geçerliyse, kombine olarak kullanılabilir. Ancak dikkatli farmakolojik incelemeler ve klinik denemeler, bu iki grup ilacın birlikte kullanıldıklarında her zaman yararlı bir sinerjistik etkileşme göstermediğini ve bazı durumlarda sakıncalı olabildiklerini göstermiştir. Kombinasyonun anginal nöbet sıklığını azaltmak ve ekzersize dayancı artırmak bakımından **yararlı olması,** ventrikül fonksiyonu normal veya hafif bozulmuş (ejeksiyon fraksiyonu % 40'un üstünde) olan hastalarda saptanmıştır; bu hastalarda iki grup ilaçtan biri tek başına klinik düzelme sağlamıyorsa birlikte kullanılmaları tavsiye edilir. Ancak kombinasyonun yararını, belirtilen koşula uyan her hastada öngörmek mümkün değildir ve ayrıca, tek bir ilaçla yapılan tedavide diğer ilaçla kombinasyona gitmeden önce ilacın dozunu hastanın dayanabileceği maksimal düzeye çıkarma da iyi sonuç verir. **Kombine tedavinin yan tesirleri** sıklık ve çeşit bakımından, tek ilaçla olana göre daha fazladır. Sözkonusu kombinasyonun yararlarından en önemlileri kalsiyum kanal blokörlerinin, beta–blokörlerin myokarda kan sunumu üzerinde yaptıkları olumsuz etkilerini (stenozun büzülmesi ve koroner arteriyol rezistansının artırılması gibi) ve sol ventrikülün diyastolik uyuncunun azalmasını düzeltmeleridir. Öte yandan beta–blokörler, kalsiyum kanal blokörlerinin hipotansif etkilerini ve verapamil ile diltiazemin kalbin çeşitli fonksiyonları üzerindeki depresan etkilerini artırırlar. Kalsiyum kanal blokörlerini, beta–blokörlerle kombine kullanılmaları açısından değerlendirirken kardiyak depresan etkinliği hiç veya az olan dihidropiridin türevi kanal blokörleri ile kardiyak depresan etkileri belirgin olan verapamil ve diltiazem arasında ayırım yapmak gerekir. Kardiyak depresan etkisi diltiazeminkine göre fazla olan **verapamil'in beta–blokörlerle kombine kullanılması genellikle tavsiye edilmez;** özellikle, beta-blokör ilaç alanlarda parenteral (i.v.) verapamil kullanılmamalıdır. Diltiazem + beta–blokör kombinasyonu daha az sakıncalıdır; nifedipin veya dihidropiridin türevi diğer bir ilaç + beta–blokör kombinasyonu ise en az sakıncalıdır.

Beta–blokör + kalsiyum kanal blokörü kombinasyonu kalpte iletim sistemi bozukluğu veya sol ventrikülde orta ve ağır derecede fonksiyon bozukluğu olan (ejeksiyon fraksiyonu % 40'm altındaki) hastalarda kullanılmamalıdır; aksi takdirde bradiaritmiler, A–V blok, kalp yetmezliği belirtilerinin şiddetlenmesi ve hipotansiyon olasılığı artar. İkili kombinasyona nitratların eklenmesi daha önce belirtildiği gibi ilave bir yarar sağlamaz. İkili kombinasyonla anginal nöbetleri kontrol altına alınamayan hastalarda koroner anjiyoplastisi ve baypası düşünülür.

3. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Gerek koroner damar düz kas hücrelerinin ve gerekse myokard hücrelerinin membranındaki **voltaja–bağımlı kalsiyum kanallarından** ekstraselüler Ca^{2+}'un, depolarizasyon sırasında hücre içine girişini bloke eden ilaçlardır. Bunlara **kalsiyum giriş blokörleri** adı da verilir. Sözkonusu ilaçların hücre membram içinden geçen kalsiyum kanallarım tıkayıcı etkileri dışında kalsiyumla ilişkili başka bir direkt etkileri yoktur. Damarların, özellikle arteriyollerin düz kaslarının gevşeterek güçlü vazodilatör etki yaparlar. Bu etkilerinin ve kalp üzerindeki etkilerinin özelliklerine 38. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Kalsiyum kanalları ve ilaçlarla blokajı hakkında genel bilgiler

Eksitabl hücrelerdeki Ca^{2+} dengesi: Eksitabl (elektriksel olarak uyarılabilir) hücreler, istirahat halinde kalsiyuma pek geçirgen değildir; böylece Ca^{2+} iyonu gibi hücre fonksiyonlarında önemli ve kapsamlı etkileri olan ve dışarda hücre içindekinden yaklaşık 10.000 kez daha yüksek (yaklaşık 1 mM) konsantrasyonda bulunan bir iyonun hücre içine girmesi önlenir. İstirahat halindeki hücrede sitoplazma içindeki serbest Ca^{2+} konsantrasyonu yaklaşık 0.1 μM'dır. Ca^{2+}, hücre içine esas olarak membrandaki **voltaja–bağımlı kalsiyum kanallarının eksitasyon sırasında açılması (aktivasyonu)** sonucu, konsantrasyon gradiyentine uyarak pasif bir şekilde girer; ayrıca membrandaki **Na^+/Ca^{2+} değiş–tokuş mekanizması** da hücre içine Ca^{2+} girişine ikincil katkıda bulunur. Ancak, bu değiş–tokuş sa-

dece giriş yönünde, olmaz, membran potansiyeline ve Na+ ve Ca^{2+}'un konsantrasyon gradiyentine göre Ca^{2+} dışarı da atılabilir; örneğin hücre depolarize ise Ca^{2+} içeri girer, polarize ise dışarı çıkar. Hücre içinde aşırı Ca^{2+} birikmesinin önlenmesi, iç ve dış arasındaki 10.000 kezlik konsantrasyon gradiyentinin sürdürülmesi ve hücrenin aşırı kalsiyumun sitotoksik etkisinden korunması, esas olarak **sarkolemmal (membranal) Ca^{2+} pompası** yani Ca^{2+}/Mg^{2+}–ATPaz (Ca^{2+}'u dışarı pompalar) ile **endoplazmik (sarkotübüler) Ca^{2+} pompası** tarafından sağlanır. Sonuncu pompa, sitoplazmadaki Ca^{2+}'u **endoplazmik retikulum içine pompalar;** bu retikulum, çizgili kas ve myokard hücrelerinde **sarkoplazmik retikulum** adını alır. Hücre membranında bulunan çok düşük kondüktanslı **kapasitatif Ca^{2+} kanalları** retikulumdaki depoların boşalması halinde açılır ve depoların dolması için hücreye Ca^{2+} girişi için ek bir yol oluşturur.

Damar ve diğer düz kas hücrelerinde Ca^{2+}, **depolarizasyondan sorumlu** katyondur; sinir ve çizgili kas hücrelerinde ise depolarizasyondan sorumlu katyon esas itibariyle Na^{+}'dur. Düz kasın bu özelliği nedeniyle sinir hücrelerinde depolarizasyonu önleyen sodyum kanalı inhibitörü **tetradotoksin** düz kaslarda depolarizasyon ve kasılmayı önleyemez. Myokard hücresinde, depolarizasyonu tetiklemede Na^{+}, sürdürmede Ca^{2+} önemlidir (bkz. 41. Konu); aksiyon potansiyelinin faz 0'ından Na^{+}, plato fazından (faz 2) Ca^{2+} sorumludur. Depolarizasyondan sorumlu içe yönelik kalsiyum akımında deneysel izole organ çalışmalarında Ba^{2+} ve Sr^{2+}, kalsiyumun yerini tutabilir; Mn^{2+} ve Cd^{2+} ise kalsiyum kanalını bloke eder. Hücre içine dışardan giren Ca^{2+} (kalsiyum influksu), sarkoplazmik retikulumdaki depodan ve sitoplazma membranının iç yüzüne bağlı kalsiyum havuzundan kalsiyum salıverilmesini tetikler. Böylece, eksitasyon sırasında, dışardan giren ve içerden salıverilen kalsiyum sayesinde, sitoplazmada kalsiyum düzeyi bir an için görece çok yüksek bir düzeye fırlar (yaklaşık 10 μM olur) ve **kontraksiyon mekanizması aktive edilir (eksitasyon–kontraksiyon–keneti, "coupling" olayı).** Bundan sonra hücre istirahat dönemine geçerken girişin durması sonucu ve ayrıca sitoplazma membranı ile endoplazmik retikulum membranındaki **kalsiyum pompalarının aktivasyonu ve elektrojenik Na^{+}/Ca^{2+} değiş–tokuşu** sonucu, sitosoldeki Ca^{2+} tekrar 0.1 μM'lik istirahat düzeyine döner. Ca^{2+} homeostazını sağlamada sitoplazma membranındaki Na^{+}/Ca^{2+} değiş–tokuş mekanizması ile membranal Ca^{2+} pompasının kapasite ve önemleri kalp hücrelerinde ve damar düz kaslarında farklıdır; şöyle ki kalpte birinci mekanizma, düz kasta ise ikinci mekanizma daha önemlidir. Çizgili kaslar ve myokardda sarkotübüler pompanın da büyük önemi vardır.

Damar düz kası ve myokard hücrelerinde eksitasyon–kontraksiyon kenetinde temel öneme sahip olan, hücre membranı içinden Ca^{2+} girişini sağlayan kalsiyum kanallarının **başlıca iki şekli vardır:** voltaja–bağımlı (veya voltajla çalıştırılan) kalsiyum kanalları ("voltage–operated calcium channels") ve reseptöre–bağımlı (veya reseptörle çalıştırılan) kalsiyum kanalları ("receptor–operated calcium channels").

Voltaja–bağımlı kalsiyum kanalları: Bunlar, istirahat halindeki hücre depolarize olurken, transmembranal potansiyel –50 - –40 mV düzeyine erişince ve yavaş olarak açılırlar. İzole myokard veya damar şeritlerinin yüksek K+ içeren ortamda depolarize edilmeleri de açılmalarına neden olur ve K^{+}'un bu yapılarda yaptığı kontraksiyondan bu olay sorumludur.

Myokard hücrelerindeki kalsiyum kanallarının diğer yerlerdekilerden farklı bir alt–tipi temsil ettikleri sanılmaktadır. Kalp hücrelerinin membranlarında reseptöre–bağımlı kalsiyum kanallarından ziyade, voltaja –bağımlı kalsiyum kanalları vardır. **Kalpte hızlı (Na^{+}) kanalların, yavaş (Ca^{2+}) kanallara oranı dokuya göre değişir.** Hızlı kanaldan zengin yapılarda (atriyum ve ventrikül myokardı ile His–Purkinje sistemi) kalsiyum kanal blokörleri, eksitasyon–depolarizasyon kenetsizlenmesinden ("uncoupling") ziyade **eksitasyon–kontraksiyon kenetsizlenmesi** yaparlar yani aksiyon potansiyeline pek dokunmadıkları halde kontraksiyonu (myokardda) ve biraz da depolarizasyonu (His–Purkinje sisteminde) azaltırlar. Yavaş kanallardan zengin yapılarda ise (sinoatrial ve atriyoventriküler düğüm gibi), depolarizasyonu daha fazla inhibe ederler, impuls üretimi ve iletimini bozarlar. Buralarda depolarizasyon yavaş olur ve aksiyon potansiyelinin çıkan kısmı yavaş yükselir. Ca^{2+} kanalları, myokard hücresinde kısmen Na^{+} iyonunu da geçirirler. Bu kanalların myokard hücresi membranındaki **beta–adrenerjik reseptörlerle ilişkileri indirekt bir şekildedir;** şöyle ki beta–reseptörlerin sempatik nöromediyatör (noradrenalin) ve adrenal medulladan salgılanan adrenalin tarafından aktivasyonu, hücre içinde sAMP yapımını artırır ve bunun aracılığı ile membrandaki kalsiyum kanallarının sitoplazmaya yakın kısmı fosforilasyona uğrar; böylece kanalın daha fazla açılması, görece daha uzun açık kalması ve kalsiyumun daha hızlı girmesi sağlanır. O halde, kardiyak beta–reseptörler kalp hücrelerine Ca^{2+} girişini modüle ederler; bu etkinlik beta–blokörler tarafından önlenir. Teofilin ve amrinon gibi **fosfodiesterazı inhibe eden ilaçlar** da hücre–içi sAMP düzeyini artırıp kalsiyum kanal proteinlerini fosforile ederek Ca^{2+} influksunu artırırlar ve kalsiyum kanal blokörlerinin yaptığı bloku tersine çevirebilirler. Kültürü yapılan sıçan kalp hücrelerinin her birinde, 2.000–10.000 tane fonksiyonel kalsiyum kanalı olduğu ve bunların her birinden saniyede 300.000 tane Ca^{2+} iyonunun hücre içine akabildiği kestirilmiştir.

Voltaja–bağımlı kalsiyum kanallarının sınıflandırılması: Aktive edilmeleri için erişilmesi gereken transmembranal voltaj eşiğinin değeri (başka bir deyişle uygulanması gereken stimulus voltajının büyüklüğü), kanal kondüktansının (bir kanal içinden geçen akımın) büyüklüğü ve inaktivasyon hızları gibi **biyofizik özellikleri** ve ayrıca, belirteç maddelerle blokaja duyarlıkları dikkate alınarak yakın zamana kadar voltaja bağımlı kalsiyum kanalları **üç ana tipe ayrılırlardı;** bunlar L ("long–lasting"),

T("transient") ve N (neither T nor L) tipi kanallardır. Bu sınıflandırma yeni bulgular ve özellikle bazı tiplere selektif nörotoksinlerin bulunması ile modifiye edilmiştir.

Yeni sınıflandırmaya göre, sözkonusu kalsiyum kanalları, aktive edilmeleri için, istirahat halindeki eksitabl hücreye uygulanması gereken voltajın büyüklüğüne göre **iki ana gruba** ayrılırlar: **düşük voltajla aktive edilen (LVA, "low–voltage activated") ve yüksek voltajla aktive edilen (HVA, "high–voltage activated") kalsiyum kanalları** (bunlara sırasıyla **düşük eşikli** ve **yüksek eşikli** kanallar da denilebilir). Düşük voltajla aktive edilen grup, önceki sınıflandırmadaki **T kanallarını** kapsar. Bu kanalların açılması için, membran potansiyelinin istirahat düzeyinden (yaklaşık –80 mV), en fazla –70 mV gibi düşük bir eşik düzeye yükseltilmesi yeterlidir. Bu kanallar diüretik olarak da kullanılan **amilorid** ile bloke edilirler. **Yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları, L–tipi, N–tipi, P–tipi R–tipi ve Q–tipi kanallardır.**

N–tipi kanallar santral ve periferik sinir sisteminde akson uçlarında (presinaptik) yerleşmiş olan ve bu uçlardan nöromediyatör salıverilmesi için Ca^{2+}'un içeri girişini sağlayan kanallardır. R– ve Q–tipi kanallar esas olarak santral sinir sistemindeki nöronlarda bulunur. ***P–tipi*** kanallar yerleşme yerleri ve fonksiyonları bakımından N–tipi kanallara benzer (P–tipi kanallar ilk kez beyincik Purkinje hücrelerinde bulunduğu için bu şekilde adlandırılmıştır). Santral ve periferik sinir sisteminde bazı yerlerde presinaptik uçtan nöromediyatör salıverilmesine P–tipi kanallar aracılık ederler. N–tipi kanallar, **omega–konotoksin–GVİA** (ω–CgTx) adlı bir toksin tarafından selektif olarak bloke edilirler. Yirmiyedi aminoasidli bir peptid olan bu toksin Conus geographus adlı deniz salyangozundan elde edilir. P–tipi kanallar bu toksine duyarsızdır; onlar bir huni–ağlı örümcek (funnel web spider) türü olan Agelenopsis aperta venomundan elde edilen 2 toksin ile bloke edilirler. Bunlar, bir non–aromatik poliamin olan **huni–ağ toksini** (FTX, funnel web toxin) ve bir peptid olan **omega–agatoksin–İVA** (ω–AGA–İVA)'dir, bu iki toksin N–tipi kanallara etkisizdir. P–tipi kanallar memeli çizgili kaslarında motor sinir uçlarında ve adrenal medulla kromafin hücrelerinde de bulunur.

Antianginal ilaç olarak kullanılan **dihidropiridinler ve diğer kalsiyum kanal blokörü ilaçlar, sadece L–tipi kanalları** bloke ederler. Bu kanallar, T tipi kanallarla birlikte damar düz kaslarının, myokard ve kalbin özelleşmiş iletim sistemi hücrelerinin ve tempo tutucu hücrelerinin dışardan giren Ca^{2+} ile aktive edilmelerini sağlayan ve kardiyovasküler sistemde fonksiyonel önemi büyük olan kanallardır. Aktive edilmeleri (açılmaları) için istirahat halindeki hücreye transmembranal potansiyeli 0 mV'a çıkarmaya yetecek kadar görece yüksek voltajlı stimulus uygulanması gerekir. Transmembranal potansiyel farkı –10 mV veya daha aşağıya inince bu kanallar inaktive olurlar. L–tipi kanalların konduktansı en yüksek (ortalama 25 pS, pikosiemens) ve inaktivasyon (kapanma) süreleri en uzundur (500 milisaniyeden fazla). Kalsiyum kanalı aktive edilince (açılınca), hücre dışındaki Ca^{2+} konsantrasyonu içindekine göre yaklaşık 10.000 kez daha yüksek olduğu için Ca^{2+}, kanal açık kaldığı süre boyunca hızla hücre içine girer. Sözkonusu kalsiyum antagonisti ilaçlar **T–, N– ve P–tipi kalsiyum kanallarına etkisizdirler.** T–tipi kanallar antihipertansif ve antianginal bir ilaç olarak çıkarılan ve toksisitesi nedeniyle geri çekilen mibefradil tarafından oldukça selektif bir şekilde bloke edilir.

Kalsiyum kanallarından inaktivasyonu yavaş olanların; aktivasyon (açılma) hızı da yavaştır. Açılıp kapanma hızları yukarıda, tiplerin kendi aralarında kıyaslanması ile belirlenmiştir. Esasında, en hızlı açılıp kapanan T tipi kalsiyum kanalları bile hızlı sodyum kanallarına göre 20–30 kez daha yavaş çalışır.

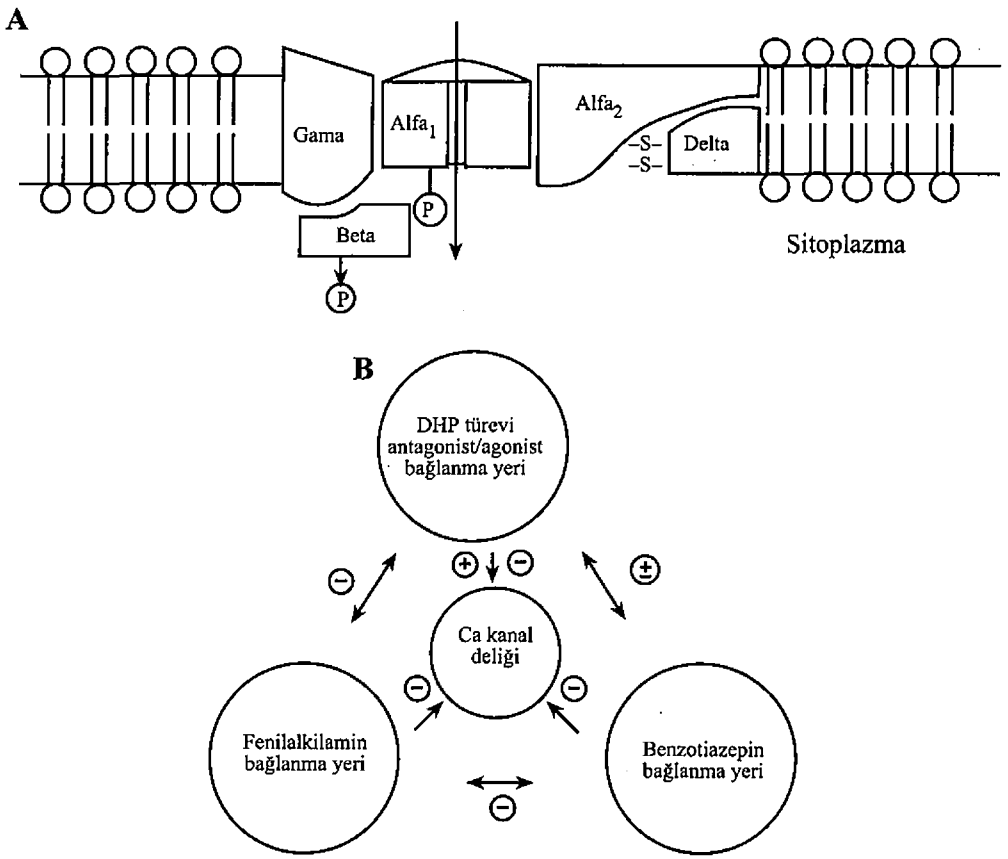
Kanal tiplerinin **ilaçlara karşı duyarlığı** da farklıdır; ayrıca aynı tipin alt–tipleri arasında da farklılık vardır. En çok üyeli olan ve klinikte en sık kullanılan dihidropiridin türevi ilaçlara (nifedipin ve benzerleri gibi), yukarıda belirtildiği gibi, sadece L tipi kanallar duyarlıdır. Çizgili kas hücresi membranında T tübüllerinin sarkoplazmik retikulum membranı ile birleşme yerleri olan **triad noktalarda** yoğun şekilde bulunan L tipi kanallar ise dihidropiridinlere ve diğer iki tür kalsiyum kanal blokörüne duyarsızdır; düşük molekül ağırlıklı (170 kilodalton) olan bu atipik kanallar gerçekte kanal değil, voltaj duyargası (sensor) görevi yaparlar ve çizgili kas hücresinin membranı (dolayısıyla T tübülleri) depolarize olunca hücre içine sarkoplazmik retikulumdaki depodan Ca^{2+} deşarjını tetiklerler.

L tipi kanalların moleküler yapısı ve kinetik durumları: Kardiyovasküler sistemin efektör hücrelerinin esas Ca^{2+} kanallarını oluşturan L tipi kalsiyum kanalları **beş alt–birim**den oluşan heterooligomerik bir proteindir. Bu alt–birimler: $alfa_1$, $alfa_2$, beta, gama ve delta alt–birimleridir. Bütün alt–birimlerin cDNA'sı yapılmış ve klonlanmıştır. **Kanal fonksiyonu yapan ve ilaçları bağlayan alt–birim $alfa_1$ alt–birimidir.** L–tipi kalsiyum kanalının **$alfa_1$ alt–birimi üzerinde,** kanalın açılıp kapanma mekanizmasını allosterik bir şekilde ve genellikle olumsuz (kapatıcı) yönde etkileyen **en az dört stereoselektif bağlanma yeri vardır** (Şekil 40.6).

Bu grup ilaçların kalsiyum kanallarında yaptığı **bloğun derecesi kullanıma– veya frekansa–bağımlı** olarak artar ("use– or frequency–dependent" blok). Myokard hücrelerinde istirahat potansiyeli –80 mV dolayında, oysaki damar düz kaslarında –50 mV kadardır; damar düz kasının daha depolarize durumda olmasının bu ilaçların vazoselektifliklerinde rol oynadığı ileri sürülmüştür.

Reseptöre–bağımlı kalsiyum kanalları: Bunlar hücre membranında özel bir G proteini aracılığı ile bir reseptöre kenetlenmiş bulunan ve reseptörün kendine uyan agonist madde molekülleri tarafından aktivasyonu sonucu açılan ya da kapanan kanallardır. Bunlara kitabın 6. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1207).

Kalsiyum kanallarının myokardın elektrofizyolojisindeki yerine ve önemine 41. Konuda değinilmiştir.



Şekil 40.6. A) L tipi heterooligomerik kalsiyum kanalı proteinini oluşturan 5 alt–birimin hipotetik konumları. **B)** Alfa1 alt–birimindeki DHP (dihidropiridin), fenilalkilamin (verapamil) ve benzotiazepin (diltiazem) bağlanma yerleri ve kendi aralarındaki ve Ca^{2+} kanalı çeperi ile allosterik ekileşmeler. (–) inhibe edici (bağlanmayı azaltan veya kapanmaya yolaçan) etki. (+) artırıcı etki (daha fazla bilgi için bkz. Kitabın 1. Baskısı, Antianginal İlaçlar bölümü).

Kalsiyum kanal blokörlerinin selektifliği ve sınıflandırılması

Kalsiyum kanal blokörleri selektif ve non–selektif antagonistler diye iki ana gruba ayrılırlar. **Selektif olanlar** kimyasal yapılarına ve diğer özelliklerine göre iki gruba ayrılırlar: I. Gruptaki ilaçlar nifedipin, nikardipin, nizoldipin, isradipin, lerkanidipin, nitrendipin, amlodipin ve felodipin gibi **vazoselektif 1,4–dihidropiridinlerdir.** II. Gruptakiler verapamil ve gallopamil (metoksiverapamil) adlı **fenilalkilaminler** ile **benzotiazepin türevi** olan diltiazemdir. Grupların kullanılış bakımından önemli bir genel özelliği, I. Gruptaki ilaçların vasküler düz kaslar üzerinde etkili olması, II. Gruptaki ilaçların ise, kalbin kası, özelleşmiş iletim sistemi ve tempocu hücrelerinde ve vasküler düz kasta benzer derecede inhibitör etkinlik göstermesidir.

Kalsiyum kanal blokörü ilaçların iyon kanallarına selektiflikleri yanında, klinik uygulama bakımından daha da önemli olan diğer bir selektiflik kriterleri **vazoselektiflikleridir. Dihidropiridinler vazoselektif ilaçlardır;** bunların kardiyak etkileri (kontraktiliteyi, iletim hızını ve atış hızını azaltmaları) zayıftır veya pratik bakımdan yok kabul edilir.

Kalsiyum kanal blokörlerinin vazoselektif oluşları hipertansiyon ve periferik damar hastalıkları tedavisinde önem kazanan bir özellikleri olduğu halde **bu özelliğin antianginal etkinlik bakımından fazla önemi yoktur.** Vazoselektif olmayan kalsiyum kanal blokörleri de vazoselektif olanlar kadar güçlü antianginal etkinlik gösterir. Buna karşılık lasidipin, lerkanidipin ve isradipin gibi fazla vazoselektif ilaçlar hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar; fakat angina profilaksisinde indike değildirler. Kalsiyum kanalları ve kanal blokörleri hakkında daha fazla bilgi için bkz. Kitabın 12. Baskısı, s. 408-409.

Antianginal etki mekanizmaları

Kalsiyum kanal blokörleri stabil anginada, angina nöbetlerinin profilaksisi için kullanılırlar. Antianginal ilaçların etki mekanizmaları s. 398-99'da toplu olarak gösterilmiştir. Kalsiyum kanal blokörlerinin antianginal etkisi esas olarak bu mekanizmalardan ilk üçü ile ilgilidir. Ayrıca dihidropiridin türevi dışındaki ilaçlarda belirgin olan inotrop etkinin de katkısı vardır.

(i) Myokardın oksijen tüketiminin hemodinamik olarak azaltılması: Bu ilaçlar **periferik arteriyolleri** gevşeterek kan basıncını düşürürler. Böylece sol ventrikülün önündeki yükü yani ön-yükünü (post–şarjı, afterload) azaltırlar; myokardın oksijen tüketiminin bir göstergesi olan ikili çarpımı (bkz. s. 399) düşürürler. Verapamil'in kalp atış hızını azaltması da ikili çarpımı azaltmasına katkıda bulunur. İn vitro deneylerde bütün kalsiyum antagonistleri izole kalbin atış sayısını azaltırlar. İn vivo durumda kan basıncı düşmesine bağlı refleks kalp stimülasyonu, bu direkt etkiyi azaltır veya yenebilir. **Venüller** bu ilaçların gevşetici etkisine arteriyollerden daha az duyarlıdırlar. Bu nedenle kalbe venöz dönüşün (kalbin art-yükünün, pre–şarjının) azalması, oksijen tüketiminin azaltılmasına nitratların yaptığına göre daha az ölçüde katkıda bulunur.

TABLO 40.2

Üç tür kalsiyum antagonistinin göreli kardiyovasküler etkileri

İlaç	Antianginal etki	Periferik vazodilatör etki	Antiaritmik etki[1]
Nifedipin, amlodipin ve diğer dihidropiridinler	+++	+++	0
Verapamil	+++	+	+++
Diltiazem	+++	++	++

1. Antianginal olarak kullanılışta aritmojenik yan tesirlerin esasını oluşturur.

Stabil anginası olan hastalarda uygulanan ekzersize tolerans testlerinde, kalsiyum kanal blokörlerinin ekzersiz kapasitesini artırdıkları halde hastanın dayanç gösterdiği maksimum ikili–çarpım değerini; plasebo verildiğinde elde edilen değerden daha fazla artırmadıkları saptanmıştır. Bu gözlem sözkonusu ilaçların, belirtilen test koşullarında, koroner akımını artırmadan ziyade **myokardın oksijen gereksinimini azaltarak** ekzersiz kapasitesini artırdıklarını gösterir.

(ii) Koroner dilatörü etki: Vazodilatör etkileri ile koroner damarları genişletirler ve böylece iskemik myokardm kanlanmasını artırırlar. Ancak daha önce açıklanan nedenlerle bu olayın antianginal etkiye katkısı fazla olmaz.

(iii) Negatif inotrop etki: Kalsiyum kanal blokörlerinin myokard üzerindeki direkt depresan etkisi de, kalbin işini azaltarak oksijen tüketimini düşürür. İn vivo durumda bu ilaçların kalbin ön-yükünü azaltmaları ve kısmen de refleks sempatik aktivasyon yapmaları, myokardın sistolik performansını bozmalarını engeller; ancak kalp yetmezliğine eğilim varsa, negatif inotropik etki sorun yaratabilir. Dihidropiridin türevi blokörlerin negatif inotrop etkinliği verapamil veya diltiazeminkinden daha düşüktür.

Diğer etkiler: DHP türevleri kan basıncını düşürmeleri nedeniyle baroreseptör refleksini uyararak sempatoadrenal stimülasyon ve taşikardi yapabilirler; ancak bu etki reseptörlerin adaptasyonu ile zamanla azalır. Diltiazem, ve özellikle verapamil kalbi yavaşlatır. Verapamil ve diltiazem A–V iletimi yavaşlatırlar (negatif dromotrop etki). Bu etki dihidropiridin türevi ilaçlarda belirgin değildir.

Nifedipin, diğer dihidropiridin türevleri ve diltiazem anjiotensin'in ve potasyum'un aldosteron salgılanmasında doğal olarak yaptığı artmayı azaltırlar. **Hiperkalemiye eğilim** yaratabilirler.

Kalsiyum kanal blokörlerinin başka bir etkisi, iskemik myokard bölgesinde metabolik bozulmaya, reperfüzyon aritmileri ve diğer aritmilerinin oluşmasına karşı **myokardı korumalarıdır.** Akut myokard iskemisi, myokard hücresinde oksidatif fosforilasyonu zayıflatarak hücrede ATP ve kreatin fosfat gibi yüksek enerjili fosfatların düzeyini düşürür; buna bağlı olarak sitoplazma içinden dışarıya, mitokondrilere ve sarkoplazmik retikuluma **kalsiyum pompalanması bozulur.** İntraselüler kalsiyum yükü artar. Böylece, iskemi sonucu hücrede fazla kalsiyum birikmesi, aritmojenik etki yapar ve ayrıca mitokondrilerin fonksiyonunu bozarak nekroza yol açar. Akut myokard infarktusunda tıkalı koroner damarın trombolitik ilaçla açılması ve iskeminin ortadan kalkması **reperfüzyon aritmilerine** yol açar. Reperfüzyonun oksijenlenmeyi düzeltmesi, iskemik bölgedeki zedelenmeyi paradoksik olarak hızlandırır ve artırır. Buna **"oksijen paradoksu"** adı da verilir. Oksijen paradoksuna bağlı zedelenme artması, deneysel olarak Ca^{2+}'suz bırakılmış myokarda yeniden Ca^{2+} sunulması sırasında meydana gelen zedelenmeye yani kalsiyum paradoksuna benzer. Kalsiyum kanal blokörleri hücreye kalsiyum girişini azaltarak ve diğer mekanizmalarla tehlikeli **reperfüzyon aritmilerine karşı kalbi koruyabilirler.** Ancak, verapamil ve diltiazemin antiaritmik etkisi belirgin olduğu halde, dihidropiridin türevi ilaçlar antiaritmik etkinlik göstermez.

Kalsiyum kanal blokörlerinin deney hayvanlarında uzun süre verilmesinin ateroskleroz gelişmesini yavaşlattığı gösterilmiştir **(antiaterojenik etki).** Bunun olası mekanizmalarına Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.486).

Farmakokinetik özellikleri

Kalsiyum kanal blokörlerinin angina pektoris tedavisinde kullanılan farklı yapıdaki üç grubunda bulunan ilaçların hepsi ağız yolundan alındıklarında iyi absorbe edilirler ve absorpsiyon oranları % 90'ın üstündedir. Ancak, uzun etkili olanlar hariç diğerleri, absorpsiyondan sonra **karaciğerde ilk geçişte belirgin derecede biyoinaktivasyona** uğradıklarından sistemik biyoyararlanımları düşüktür (nifedipininki % 30–60). Kronik olarak verildiklerinde sistemik biyoyararlanım oranları yükselir. Hepsi de plazma proteinlerine % 90'dan fazla bağlanırlar. Renal itrahın, eliminasyonlarına katkısı önemsiz derecededir. Bu nedenle ağır böbrek yetmezliğinde bile dozlarının ayarlanması genellikle gerekmez. Karaciğerde esas olarak CYP3A4 enzimi ile metabolize edilirler. Kalsiyum kanal blokörlerinin birçoğunun kinetiği karaciğer yetmezliği olan (sirozlu) hastalarda incelenmiş ve eliminasyon yarılanma ömürlerinin uzadığı görülmüştür.

Birçok ilaçla **farmakokinetik etkileşme** gösterirler. Bunlardan klinik bakımdan en yaygın önemi olanı, digoksin alan hastalarda **digoksin plazma düzeyini** bazı kalsiyum kanal blokörlerinin artırmalarıdır. Nitrendipin'in, düzeyi iki kez artırdığı, verapamilin ise % 40–90 oranında artırdığı bildirilmiştir; diğer blokörlerle artma önemli derecede olmaz. Bu etkileşmenin digoksin'in renal ve non–renal klerensinin azaltılmasına bağlı olduğu sanılmakta ise de tam mekanizması belli değildir. Prazosin ve diğer alfa–adrenerjik bloke edici ilaçların ve kinidin'in hipotansif etkinliğinin verapamil, diltiazem ve/veya dihidropiridin-

lerle artırıldığı bulunmuştur; bu etkileşmenin esas olarak farmakodinamik nitelikte olması olasıdır.

CYP3A4 enzimini inhibe eden azol türevi antifungal ilaçlar, makrolid antibiyotikler, simetidin ve greyfurt suyu bazı dihidropiridin türevlerinin plazma konsantrasyonlarını ve etkinliklerini artırırlar. Fenobarbital, fenitoin ve karbamazegin gibi CYP3A4'ü indükliyen ilaçlar ise bunun tersini yaparlar; bunlar verapamil ve diltiazemin de etkinliğini azaltırlar. Nifedipin, diltiazem ve verapamil CYP3A4 üzerindeki inhibitör etkileriyle siklosporin ve takrolimus gibi immünosüpresan ilaçların plazma düzeyini ve toksisitesini artırabilir. Mibefradil, etkileşmelerinin fazla olması nedeniyle, üreticisi tarafmdan piyasadan çekilmiştir.

Dihidropiridin türevi ilaçların farmakolojisi

Dihidropiridin türevi kanal blokörleri kardiyovasküler sisteme etkileri bakımından organik nitratlara benzer. Bu etkiler, beta-blokörlerinki ile karşılaştırmalı olarak Tablo 40.2'de belirtilmiştir. Bu gruptan ilk tıbbi kullanıma giren ilaç **nifedipin**dir. Daha sonra uzun etkili **amlodipin ve diğer ilaçlar** kullanıma girmiş ve nifedipin ve benzeri kısa etki süreli dihidropridinlerin yerini birçok indikasyonda almıştır. Nifedipin artık, daha ziyade uzatılmış/yavaş salımlı tablet veya küpsül şeklinde kullanılır.

Dihidropiridin türevlerinin kalp üzerindeki etkileri verapamilinkinden zayıftır; fakat damarlar üzerindeki gevşetici etkileri daha güçlüdür. Gerçekte, izole kalpte nifedipinin direkt depresan etkisi verapamilinkinden pek düşük değildir; in vivo durumda kan basıncını daha belirgin derecede düşürmesine bağlı olarak sempatoadrenal etkinlikte daha güçlü refleks artma yapması, kardiyak depresan etkinliğini bastırır, hatta ona üstün gelir. Bu nedenle kalp hızında artma yapar ve palpitasyona neden olabilir. Bu durum etkisi çabuk başlayan kısa etkili bütün dihidropiridin türevi ilaçlar için de geçerlidir. Sempatoadrenal stimülasyon ve hız artması, amlodipin, felodipin ve lasidipin gibi vazodilatör etkisi yavaş gelişen uzun etkili ilaçlarla ve nifedipinin etkisi yavaşlatılmış modifiye–salımlı preparatları ile daha az olur.

Dihidropiridinler arteriyoller üzerindeki güçlü ve venüller üzerindeki daha az güçlü vazodilatör etkiler nedeniyle arteriyel kan basıncını düşürürler. Antihipertansif ilaç olarak esansiyel hipertansiyonun bütün derecelerinde ve ayrıca hipertansif kriz tedavisinde kullanılırlar; buna 38. Konuda, değinilmiştir. Verapamilden daha güçlü koroner dilatörü etkileri vardır; sol ventrikülün önündeki yükü daha belirgin şekilde düşürürler. Primer pülmoner hipertansiyon tedavisinde de yararlı olabilirler. Sinoatriyal düğüm ve A–V düğüm üzerinde in vivo durumda depresan etki göstermezler; **antiaritmik ilaç olarak kullanılmazlar.** Aynı şekilde negatif inotrop etkileri de in vivo durumda belirgin değildir, ancak konjestif kalp yetmezliği veya aorta stenozu gibi durumlarda belirginleşebilir. Sinus düğümü üzerindeki refleks sempatik etkinliği artırmasına bağlı kalp hızını ve debisini artırıcı etkileri, aynı zamanda kan basıncının düşük olması nedeniyle kalbin ön-yükü azalmış olduğundan, kalbin oksijen gereksinimindeki azalmayı önemli ölçüde bozmaz. Ancak bazı stabil angina olgularında paradoksik olarak angina krizini artırdıkları seyrek de olsa görülmüştür.

Stabil angina ve vazospastik angina olgularında angina nöbetlerinin profilaksisi için kullanılırlar; anginal kriz sıklığını ve sublingual nitrat kullanma gereksinimini azaltırlar; hastanın ekzersize toleransını artırır. Vazospastik angina olgularında, ergonovin injeksiyonuna ve soğuk testine bağlı spazmları güçlü bir şekilde önlerler. Tek bir antianginal ilaca yeterli yanıt vermeyen **refrakter hastalarda** dihidropiridinler; **beta–blokörler ile veya nitratlarla kombine** edilebilirler. Dihidropiridin türevleri; kalp üzerindeki depresan etkinliklerinin düşük oluşu nedeniyle, beta–blokörlerle kombinasyona en elverişli gözüken kalsiyum kanal blokörleridir. Beta–blokör ve kalsiyum kanal blokörü kombinasyonu, ventrikül fonksiyonu bozuksa konjestif kalp yetmezliği yaratabilir. Dihidropiridin türevlerinin **stabil–olmayan anginada** terapötik değerlerine ileride değinilmiştir.

Nifedipin **angina tedavisinde** modifiye salımlı tablet veya kapsül şeklinde iki kez 10-40 mg verilir. Nifedipinin hızlı salımlı tableti dilaltından uygulandığında da çabuk absorbe edilir. Vazodilatör etkisi dilaltından verilişte 5 dakika, ağızdan verilişte ise 20 dakikada başlar. Eliminasyon yarılanma–ömrü 5 saat kadardır. Dilaltından uygulandığında salya ile yutularak ağız mukozasından çok, mideden absorbe edildiğini bildiren yayınlar da vardır. Nifedipin'in hızlı salımlı (hemen-salan) tablet veya kapsülünün kullanıldığı uzun süreli bir denemede kalple ilgili olay insidensi ve mortalite artmış bulunduğundan (HINT Denemesi) ve bu durum refleks sempatik stimülasyon ile ilişkili görüldüğünden artık nifedipinin modifiye (yavaş)–salan preparatmın kullanılması tercih edilmektedir.

Nifedipin gibi görece kısa etkili dihidropiridin türevi ilaçların antihipertansif ilaç olarak kullanılmalarına 38. Konuda değinilmiştir. Bunlardan nikardipin ve nizoldipin, sadece angina nöbetlerinin profilaksisi için kullanılır. Eliminasyon yarılanma ömrü ve etkisi uzun olan **amlodipin** ve **felodipin** stabil anginada ağızdan günde bir sabahları 5 mg verilir, gerekirse 10 mg'a çıkarılır. Bu iki ilaç antihipertansif olarak da kullanıldıklarından farmakolojik özelliklerine 38. Konuda değinilmiştir. Bu ilaçlara benzeyen uzun etkili DHP türevleri olan **lasidipin** ve **lerkanidipin** ve kısa etkili nifedipin benzeri ilaçlar olan, fakat modifiye salan (uzun etkili) kapsül şeklinde üretilen **isradipin** ve **nilvadipin** esas olarak sadece hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar (bkz. 38. Konu).

Yan tesirleri: DHP türevleri yukarıda belirtilen ve ilacın kan basıncını düşürücü etkisinin hız ve derecesine göre değişen bir şiddette oluşan refleks sempatik stimülasyona bağlı kalp ve damar sistemindeki yan tesirlerinden başka ters olaylara da neden olabilirler. Bunlar arasında başağrısı, kesiklik, yüzde ve boyunda kızarma, terleme, kaşıntı ve bazen ürtiker, uyuşukluk, sersemlik, ayak bileklerinde ödem, myalji, artralji, parestezi ve diş eti hiperplazisi bulunur. Erkeklerde sempatolitik etkili vazodilatör ilaçlara kıyasla daha seyrek seksüel işlev bozukluğu yaparlar, nadiren jinekomasti yapabilirler. Gruba özel bir yan tesir olan ayak bileği ödeminin mekanizması 38. Konuda açıklanmıştır.

Diğer kalsiyum kanal blokörleri

Verapamil: Koroner dilatörü olarak çıkarılan ilk kalsiyum kanal blokörüdür. Daha sonra A–V düğüm üzerinde depresyon yapıcı etkisi bulunmuş ve antiaritmik ilaç olarak i.v. yoldan da kullanılmaya başlanılmıştır; paroksismal supraventriküler taşikardi ve atriyum fibrilasyonu ve flaterinin tedavisinde kullanılmasına 41. Konuda ve hipertansiyon tedavisinde kullanılmasına 38. Konuda değinilmiştir. Yapıca papaverine benzer.

Verapamil koroner dilatörü ve periferik vazodilatör etkili bir ilaçtır; vazodilatör etkinliği dihidropiridin türevlerininki kadar güçlü değildir. Kan basıncında daha az düşme yapar. Buna karşılık kalp üzerindeki **depresyon yapıcı etkileri** in vivo durumda dihidropiridin türevlerine göre daha güçlüdür. Koroner kan akımını artırır ve myokardın oksijen gereksinimini düşürür. Negatif inotrop etkisi, kan basıncını düşürmesinden doğan refleks sempatik stimülan etkisi ile ancak kısmen tamponlanır. Genellikle, sinoatrial düğümü deprese eder ve bradikardi yapar. A–V iletimi yavaşlatır; yüksek dozda A–V blok oluşturabilir. Verapamil'in zayıf alfa–adrenerjik reseptör blokörü etkisi vardır; bu etkinin kan basıncını düşürücü etkisine katkısı vardır.

Verapamil, mide–barsak kanalından çabuk ve tam olarak absorbe edilir; fakat ağızdan verilen verapamilin sistemik biyoyararlanımı oldukça düşüktür (% 10–20). Çünkü karaciğerden ilk geçişi sırasında ileri derecede inaktive edilir. Bu nedenle antiaritmik olarak parenteral yoldan kullanılan dozu, oral dozunun yaklaşık 1/10'udur. Akut verilişten sonra eliminasyon yarılanma ömrü 3–6 saattir; kronik tedavi ile 9 saatin üstüne çıkar. Sirozlu hastalarda biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü belirgin şekilde artar. Norverapamil metaboliti ana bileşiğin 1/5'i kadar etkinlik gösterir. Verapamil plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır.

Verapamil **stabil anginada ve vazospastik angina olgularında** angina krizlerinin sayısını azaltır,ekzersize toleransı artırır ve sublingual nitrat alma gereğini azaltır. Terapötik etkililiği, nifedipininkine yaklaşık olarak eşit derecededir. Stabil anginada beta–blokörlerden daha etkili olduğunu gösteren incelemeler vardır. **Stabil–olmayan anginada** kısıtlı da olsa terapötik değeri vardır. Verapamil anginada profilaksi için ağızdan günde 3 kez 80-120 mg verilir. Modifiye-salımlı tablet veya kapsülü şeklinde günde 1-2 kez 240 mg dozunda kullanılır. Hipertansiyonda ağız yolundan ve antiaritmik olarak yavaş i.v. injeksiyonla kullanılır dozlamı sırasıyla 38. ve 41. Konularda belirtilmiştir.

Sinus bradikardisi, A–V blok, kardiyomegali, kardiyojenik şok, kalp yetmezliği ve hasta sinus sendromunda **kontrindikedir.** Verapamil, digoksin alan hastalarda bu ilacın serum düzeyini yükseltir.

Verapamilin en sık görülen **yan tesiri** konstipasyondur. Nifedipin gibi ciltte vazodilatasyon, yüzde kızarma, başağrısı, başdönmesi, ayak bileğinde ödem ve ortostatik hipotansiyon yapar. Ondan farklı olarak **bradikardi ve A–V blok** (2. ve 3. derece) oluşturabilir. Ayrıca mide bozukluğu ve pruritus yapabilir. Pankreas beta–hücrelerinden insulin salıverilmesinde rol oynayan Ca^{2+}'un girişini az da olsa inhibe edebildiklerinden verapamil ve diğer kalsiyum kanal blokörleri glukoza toleransı azaltabilirler. Verapamil nadiren hiperprolaktinemi yapabilir. Köpeklerde uzun süre yüksek dozda verildiğinde katarakt oluşturmuştur; insanda böyle bir yan tesiri gözlenmemiştir.

İskemik kalp hastalığı olan hastalarda uzun süreli tedaviden sonra ilacın birden kesilmesinin, **rebound olayı** sonucu, ağır iskemik nöbete, hatta akut myokard infarktusuna neden olabileceği yukarıda belirtilmiştir. Bu riski nedeniyle, kronik tedaviden sonra ilacı kesmek gerekirse dozu giderek azaltmak suretiyle kesme tavsiye edilir. Bu önlem diğer kalsiyum kanal blokörleri ile yapılan uzun süreli tedavilerde de dikkate alınmalıdır.

Diltiazem: Benzotiazepin türevi bir kalsiyum kanal blokörüdür. Farmakolojik etki profili, yan tesirleri ve kontrindikasyonları bakımından dihidropiridin türevleri ile verapamil arasında yer alır. Negatif inotropik etkisi verapamilinkine göre azdır. Sinoatriyal düğüm ve AV iletimi deprese etme bakımından onun kadar etkilidir. Beta-blokörlerle kombine etme bakımından onun kadar etkilidir. Beta-blokörlerle kombine etmek gerekirse ihtiyatlı olunmalıdır.

Mide-barsak kanalından düşük oranda absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 4 saat kadardır. Stabil angina'ya karşı ağızdan günde 3 kez 60 mg verilir; yaşlılarda günde 2 kezle başlanır. Gerekirse doz günde 3 kez 120 mg'a kadar artırılır. Modifiye salımlı şekli başlangıçta günde 2 kez 120 mg veya bir kez 240 mg kullanılır. Gerekirse günlük doz 480 mg'a kadar artırılabilir. Hipertansiyon tedavisinde de benzer dozda kullanılır (38. Konu). Antiaritmik olarak kullanılmaz.

Kalsiyum kanal blokörlerinin koroner kalp hastalıklarında klinik kullanılışları

Kalsiyum kanal blokörleri **stabil anginada** güçlü terapötik etkililiği olan ilaçlardır. İsradipin, lasidipin ve lerkanidipin sadece hipertansiyonda kullanılır, anginada indike değildir. Kalsiyum kanal blokörleri tek başına veya nitratlarla **kombine** olarak kullanılabilirler; dihidropiridin türevi olanlar, beta–blokör ilaçlarla da kombine edilebilirler. Kombinasyonun antianginal etkinliği iki tür ilacın tek başına gösterdiği etkinlikten daha fazladır. Ancak verapamil'in ve diltiazemin sinoatriyal düğüm ve AV düğümdeki iletim üzerine olan depresan etkileri ve negatif inotrop etkileri nedeniyle, bu iki ilacın aynı etkileri gösteren beta–blokörlerle birlikte kullanılmaları bazı olgularda tehlike yaratabilir. Kalsiyum kanal blokörlerinin nadir görülen varyant (vazospastik) anginada da terapötik değeri vardır.

Stabil–olmayan angina tedavisinde kalsiyum kanal blokörleri beta–blokör ilaçlarınki kadar fazla terapötik etkililik göstermezler ve myokard infarktusuna dönüşme riskini azaltmazlar. Bu durumda, kalpte direkt depresyon yapan ve myokard oksijen tüketimini azaltan **verapamil** ve bazen de **diltiazem** tercih edilir. Bunlar iskemiyi azaltarak ona bağlı göğüs ağrısını geçirebilir. Refleks kalp stimülasyonu yapan ve kalp atış hızını artırabilen kısa etkili dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri kullanılmaz. Stabil–olmayan anginada verapamil ve diltiazem gibi kal-

siyum kanal blokörlerinin yeri nitratlar ve beta–blokörlerden sonra gelir. Bu iki ilaç söz konusu indikasyonda hasta beta-blokörlere yeterli yanıt vermiyorsa, onların yerine kullanılabilir. Koroner trombozuna ilave olarak spazm varsa terapötik etkinlikleri artar.

Akut myokard infarktusu (AMİ) tedavisinde de kalsiyum kanal blokörlerinin yeri ve önemi genelde nitratların ve beta–blokörlerin gerisindedir. Verapamil ve diltiazem gibi kanal blokörleri myokard oksijen tüketimini azaltırlar ve koronerleri genişletirler. Bu temel etkiler AMİ tedavisinde yararlı olma potansiyeli gösterirse de bu ilaçlarla yapılan 22 klinik denemenin meta–analizi, kalsiyum kanal blokörlerinin AMİ'li hastalarda mortalite hızı, infarktus bölgesinin büyüklüğü ve reinfarksiyon oram gibi parametrelerde düzelme yapmadıklarını göstermiştir. Bu nedenlerle kalsiyum kanal blokörlerinin ST yükselmeli **akut myokard infarktusunda kullanılması genellikle tavsiye edilmez; ancak koroner arter dalının tam kapanmadığı ST yükselmesiz, eski adıyla Q dalgasız, infarktusta bir kontrindikasyon yoksa verapamil veya diltiazem kullanılır.**

Öte yandan AMİ'nin akut dönemi geçtikten sonra **ikincil profilaksi** için, dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri (amlodipin, felodipin, yavaş salan nifedipin, nikardipin ve nizoldipin preparatları) kullanılabilir. Aynı amaçla konjestif kalp yetmezliği veya ejeksiyon fraksiyonunun % 40'ın altına düşmesi gibi kontrindikasyon teşkil eden durumları olmayanlarda, verapamil ve diltiazem de kullanılabilir.

İkincil profilaksi için, en fazla incelenen kalsiyum kanal blokörü, diltiazem olmuştur; bu ilaçla yapılan uzun süreli denemelerin çoğu, mortaliteyi azaltma bağlamındaki etkililiğinin her zaman görülmeyişi hariç olumlu sonuç vermiştir. Şöyle ki çok–merkezli "Diltiazem Post–infarction Trial" adlı denemede ağız yolundan hergün diltiazem verilmesinin 2 ve 3 yıllık mortaliteyi azaltmadığı bulunmuştur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun infarktustan kısa bir süre sonra % 40'ın altına indiği veya radyolojik incelemede akciğer konjestiyonu görülen hastalarda diltiazem verilmesi, konjestif kalp yetmezliği gelişmesi insidensini ve mortaliteyi artırmıştır. Ancak, bu iki risk faktörü bulunmayan ve özellikle ST yükselmesiz (Q dalgasız) myokard infarktusu geçirmiş hastalarda diltiazem ile yapılan profilaksinin mortaliteyi azalttığı bulunmuştur. ST yükselmesiz olgular akut myokard infarktuslu hastaların yaklaşık 1/4–1/3'ünü teşkil ederler, bunlarda akut mortalite ST yükselmeli (Q dalgalı) olgulardakine göre daha düşüktür. ST yükselmesiz infarktus geçirenlere sekonder profilaksi için diltiazem (günde 240–360 mg) ve aspirin (günde 75-150 mg) tavsiye edilebilir.

Kalsiyum kanal blokörlerinin koroner kalp hastalığı dışındaki indikasyonları: Kalsiyum kanal blokörleri yukarıda belirtilen kalp ve damar sistemi ile ilgili yerleşmiş indikasyonlardan başka diğer bazı indikasyonlarda da yararlı bulunmuşlardır. Bu onaylanmamış indikasyonlara Kitabın 10 Baskısında kısaca değinilmiştir (s.495).

Akut zehirlenmelerin tedavisi

Kalsiyum kanal blokörleri kaza sonucu veya intihar girişimi gibi durumlarda aşırı dozda alındıklarında belirgin hipotansiyon ve myokard ve kalp iletim sistemi üzerinde depresyon yapabilirler. Bunun sonucu, bradikardi, asistoli, aritmiler ve kardiyojenik şok ortaya çıkabilir. Dihidropiridinler gibi vazoselektif ilaçlarla zehirlenmelerde kan basıncının fazla düşmesine bağlı aşırı refleks taşikardi gelişebilir; kalpteki depresyon fazla olmayabilir. Erken olgularda mide yıkanır ve aktif kömür verilir. **Kalsiyum kanal blokörlerinin antidotu,** kalsiyum iyonudur; bunun için i.v. infüzyonla 10–20 ml % 10'luk **kalsiyum glukonat** solüsyonu yavaş olarak uygulanır. Bu yetersiz kalırsa, atriyoventriküler bloku düzeltmek için EKG ile gözetim altında **beta–mimetik bir ilaç** i.v. infüzyonla verilir (örneğin 5 μg/dak izoproterenol infüzyonu gibi). Beta–mimetik ilaçlar yavaş i.v. injeksiyonla da verilebilirler. Aynı amaçla atropin de injeksiyonla kullanılabilir. Kalp debisi ve sistemik kan basıncındaki artış yetersizse **i.v. dopamin veya noradrenalin infüzyonu** yapılır; Şok varsa onu düzeltmek için diğer semptomatik tedavi yöntemleri uygulanır. 4– Aminopiridin ile tedavi, deneme dönemindedir.

4. DİĞER İLAÇLAR

Ranolazin: Yukarıda açıklanan standart antianginal ilaçlarınkinden farklı bir mekanizmayla etki gösteren yeni bir ilaçtır. Birinci sıra antianginal ilaçlara (kalsiyum kanal blokörleri, nitratlar ve beta-blokörlere) yeterli yanıt vermeyen veya onları tolere edemeyen hastalarda onlara eklenerek **yardımcı ilaç olarak** kullanılır. Akut angina nöbetlerini düzeltmez. Kronik profilakside kullanılır.

Yağ asidlerinin myokard dokusunda oksidasyonunu inhibe eder. Myokardın ATP sentez etmesi için gereken enerji metabolizmasını yağ asidlerinden glukoza yönlendirir. Böylece antiiskemik etkinlik gösterir, koroner damarlar veya kalbin hemodinamiği üzerinde doğrudan etkisi yoktur. Hipotansiyon, taşikardi, sersemlik, QT-uzaması, bulantı, kusma, kabızlık, kas gücünde azalma yapabilir. Başlangıçta ağızdan günde iki kez 375 mg verilir.

İvabradin: Antianginal etki mekanizması diğer ilaçlarınkine benzemeyen yeni bir ilaçtır. Sinoatriyal düğüm hücrelerinde diyastolik depolarizasyona ve dolayısıyla düğümün deşarj hızı ve kalp ritminin oluşmasına katkıda bulunan İf akımını selektif olarak inhibe eder. Böylece kalp atış hızının azaltılması kalbin yaptığı işi ve oksijen tüketimini azaltır ve ekzersiz sırasında artmasını bir dereceye kadar frenlar. Anginalı hastanın ekzersize toleransını artırır. Etkisi bu bağlamda beta-blokörlerinkine benzer. Mide-barsak kanalından tama yakın absorbe edilir; ancak karaciğerde yüksek oranda ilk-geçiş eliminasyonuna uğradığı için biyoyararlanımı %50'nin altındadır. Normal sinus ritmi olan ve beta-blokörler için bir kontrindikasyon bulunan ya da onları tolere edemeyen stabil anginalı hastalarda ağızdan başlangıçta günde 2 kez 5 mg dozunda verilir, gerekirse doz bir süre sonra günde 2 kez 7.5 mg'a yükseltilir. Kalp hızı dikakada 50 atışın altına düşerse dozu günde 2 kez 2.5 mg indirilir ve bu durum devam ederse tedavi

kesilir. Atış sayısı 60'ın altında olan veya hiportansiyonu ya da kalpte iletim bozukluğu olanlarda kullanılmaz. Yan tesirleri bradikardi, hipotansiyon, görme alanının bir kısmını parlak görme, görme bulanıklığı, mide-barsak bozukluğu, sersemlik, baş dönmesi ve baş ağrısıdır. CY3A4 enzimi ile yıkıldığından onu inhibitörü olan ilaçlar ve greypfrut suyuyla birlikte alınmamalıdır.

Yardımcı ilaçlar: Yukarıdaki ilaçlara ek olarak stabil anginalı hastalarda ve myokard infarktusunun birincil profilaksisi ve akut myokard infarktusu geçirenlerde ikincil profilaksi için düşük doz **aspirin** ve duruma göre diğer antitrombositik ilaçlar (bkz. 45. Konu) ve altta yatan aterosklerotik sürecin ilerlemesini yavaşlatmak için kolesterolemisi yüksek hastalarda **statinler** (bkz. 44. konu) verilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. NİTRATLAR:

a) Nitrogliserin (N) müstahzarları:

i) Tablet şeklinde olanlar:
Türkiye'de preparatı halen pazarlanmamaktadır

ii) Transdermal terapötik sistem (flaster) şeklinde olanlar (24 saat etkili):

- Nitroderm TTS 5 flaster (Novartis): 25mg gliserol trinitrat /flaster, 5 ve 30 flaster/kutu
- Nitroderm TTs 10 flaster (Novartis): 50 mg gliserol trinitrat /flaster, 5 ve 30 flaster/kutu

iii) Nitrogliserin aerosolü (bukal spreyi):

- Nitrolingual Pump Sprey Oral sprey (Farma-Tek): 0.4 mg gliserol trinitrat /püskürtme, 15.4 ml şişe/kutu

iv) Ampul şeklinde olanlar (dilüe edildikten sonra i.v. infüzyon için):

- Nitronal Ampul (i.v infüzyon için) (Farma-Tek): 5mg gliserol trinitrat/5 ml, 10x5 ml ampul/kutu; 10mg gliserol trinitrat/10 ml, 10x10 ml ampul/kutu
- Perlinganit Ampul (i.v) (Adeka): 10mg gliserol trinitrat /10 ml, 10x10 ml ampul/kutu

b) İzosorbid dinitrat müstahzarları:

- İsordil Tablet (Fako): 10 mg izosorbid dinitrat, 50 tablet/kutu
- İsordil Sublingual tablet (Fako): 5 mg izosorbid dinitrat, 50 tablet/kutu
- Cardioket Tablet(Adeka): 5 mg izosorbid dinitrat, 40 tablet/kutu
- Cardioket Retard tablet (Adeka): 20 mg izosorbid dinitrat, 20 tablet/kutu; 40 mg izosorbid dinitrat, 50 tablet/kutu
- Cardioket Ampul (i.v) (Adeka): %0.1'lik izosorbid dinitrat, 10x10 ml ampul/kutu

c) İzosorbid mononitrat müstahzarları:

- Monodur Uzatılmış etkili tablet (Astrazeneca): 60 mg izosorbid mononitrat, 30 tablet/kutu
- Monoket Tablet (Adeka): 20 mg izosorbid mononitrat, 20 tablet/kutu; 40 mg izosorbid mononitrat, 20 tablet/kutu
- Monoket Retard kapsül (Adeka): 50 mg izosorbid mononitrat, 20 kapsül/kutu
- Monolong SR mikropellet kapsül (Ali Raif): 40 mg ve 60 mg izosorbid mononitrat, her biri 30 kapsül/kutu

2. BETA-BLOKÖRLER:

- Bak.: 43. Konunun sonu.

3. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ (sadece antianginal olarak kullanılanlar):

a) Nifedipin müstahzarları:

- AdalatCrono Kontrollü salım tablet (Bayer): 30 mg ve 60 mg nifedipin, her biri 20 tablet/kutu
- Nidicard Yumuşak jelatin kapsül (Koçak): 10 mg nifedipin, 30 kapsül/kutu
- Nidilat Yumuşak jelatin kapsül (Sanofi Avensis): 10 mg nifedipin, 30 kapsül/kutu

b) Nikardipin müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

c) Nitrendipin müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
Nitrendipin-enalapril içeren kombine müstahzarlar:

- Eneas Tablet (Ferrer Adeka): 10 mg enarapril maleat ve 20 mg nitrendipin, 30 tablet/kutu
- Enit Tablet (Adeka): 10 mg enarapril maleat ve 20 mg nitrendipin, 30 tablet/kutu

d) Nizolpidin müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

e) Nilvadipin müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

f) A ml opidin müstahzarları:

- Norvasc Tablet (Pfizer): 5 mg ve 10 mg a ml odipin bezilat, her biri 30 ve 90 tablet/kutu
- Monovas Tablet (Mustafa Nevzat): 5 mg ve 10 mg a ml odipin bezilat, her biri 30 ve 90 tablet/kutu
- Vasocard Tablet (Actavis): 5 mg ve 10 mg a ml odipin bezilat, her biri 20, 30 ve 90 tablet/kutu
- Vazkor Tablet (Deva): 5 mg ve 10 mg a ml odipin bezilat, her biri 20, 30 ve 90 tablet/kutu
- Normopres Tablet (Ali Raif): 5 mg ve 10 mg a ml odipin bezilat, her biri 20 ve 30 tablet/kutu
- Norvadin Tablet (Abdi İbrahim): 5 mg ve 10 mg a ml odipin bezilat, her biri 20 tablet/kutu

g) Felodipin müstahzarları:

- Plendil Uzun Etkili Film Tablet (Astrazeneca): 2.5 mg, 5 mg ve 10 mg felodipin, her biri 20 tablet/kutu

h) Lasidipin müstahzarları:

- Lacipil Film Tablet (Glaxosmithkline): 4 mg lasipidin, 28 tablet/kutu

i) Lerkanidipin müstahzarları:

- Lercadip Film Tablet (Yeni Recordati İlaç): 10 mg ve 20 mg lerkanidipin HCl, her biri 30 tablet/kutu

j) Verapamil müstahzarları:

- İsoptin Ampul (i.v) (Abbott): 5 mg verapamil HCl/2 ml, 5x2 ml ampul/kutu
- İsoptin Film Tablet (Abbott): 40 mg verapamil HCl, 30 tablet/kutu; 80 mg verapamil HCl, 50 tablet/kutu
- İsoptin KKH Yavaş Salı ml ı Tablet (Abbott): 120 mg verapamil HCl, 50 tablet/kutu
- İsoptin SR Tablet (Abbott): 240 mg verapamil HCl, 50 tablet/kutu
- Ormil Tablet (Atabay): 40 mg verapamil HCl, 30 tablet/kutu

k) Diltiazem müstahzarları:

- Diltizem Sürekli Salı ml ı Tablet (Mustafa Nevzat): 30 mg ve 60 mg diltiazem HCl, her biri 48 tablet/kutu
- Diltizem SR 12 saat salım sağlayan tablet (Mustafa Nevzat): 90 mg ve 120 mg diltiazem HCl, her biri 48 tablet/kutu; 240 mg diltiazem HCl, 16 tablet/kutu
- Diltizem Ampul (i.v) (Mustafa Nevzat): 25 mg diltiazem HCl, 1 ampul/kutu
- Altizem SR Mikropellet Kapsül (Nobel): 60 mg ve 120 mg diltiazem HCl, her biri 30 kapül/kutu
- Progor Kontollü Salı ml ı Kapsül (Galepharma): 180 mg ve 240 mg diltiazem HCl, her biri 28 kapsül/kutu

4. DİĞER İLAÇLAR

a) İvabradin müstahzarları:

- Coralan Tablet (Servier): 5 mg ivabradin, 56 tablet/kutu; 7.5 mg ivabradin, 56 tablet/kutu

41. Konu
ANTİARİTMİK İLAÇLAR

Giriş • Kalbin Elektrofizyolojisi ve Aritmilerin Patojenezi Hakkında Genel Bilgiler • Kalpteki Eksitabl Hücre Çeşitlerinin Temel Elektrofizyolojik Özellikleri • Normal Kalp Ritminin Sürdürülmesi ve Aritmi Oluşmasının Mekanizmaları • 1. Otomatisitenin veya İmpuls Üretiminin Bozulması • 2. İletim Bozulması • EKG Üzerindeki Etkileri • Antiaritmik İlaçların Sınıflandırılması • I. Taşiaritmilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar • Sınıf I Antiaritmik İlaçlar • A. Ia Alt - grubu, • B. Ib Alt-grubu • C. Ic Alt-grubu • Sınıf II Antiaritmik İlaçlar • Sınıf III Antiaritmik İlaçlar • Sınıf IV Antiaritmik İlaçlar • Adenozin • Magnezyum sülfat • II. Bradiaritmilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar • Müstahzar Örnekleri•

Kalbin iki önemli özelliği mekanik işlevinin (pompalama) olması ve elektriksel bir organ olmasıdır. Elektriksel olaylar myokard hücrelerinin (myositlerin) senkron bir şekilde çalışmasını ve çalışma ritminin vücudun gereksinimine göre ayarlanmasını sağlar. Elektriksel işlevin bozulması myositlerin kasılmasındaki senkroniyi bozduğu için kalbin pompalama işlevini de aksatır.

Kalpteki çeşitli aritmilerin (ritm bozukluklarının) önlenmesi, ortadan kaldırılması veya kontrol altında tutulması için kullanılan ilaçlardır. Aritmi, kompleks bir patolojik bozukluk olup, çeşitli türleri vardır; bu türlerden bazılarının elektrofizyolojik nitelikleri birbirine zıt yöndedir. Bu nedenle belirli aritmi türlerinde antiaritmik etkinlik gösteren bir ilaç, diğer türlerden bazılarını kötüleştirebilir veya bir tip aritmiyi düzeltirken başka tipte yeni aritmilerin oluşmasına neden olabilir; kısaca, antiaritmik ilaçlar duruma göre **aritmojenik (proaritmik)** olabilirler. Aritmilerin ortaya çıkarılması, izlenmesi ve çeşitlerinin ayırt edilmesi ile ilgili yöntemlerde önemli ilerlemeler olmuştur. Bu ilerlemeler ve ayrıca koroner bakım ünitelerinin gelişmesiyle akut infarktus epizodunu veya tehlikeli ventriküler aritmileri atlatan hastaların çoğalması kardiyologlara başvuran aritmili hasta sayısını artırmıştır. Antiaritmik ilacın yerine göre proaritmik olabilmesi, bu ilaçların güvenlilik marjının dar olması ve aritmilerin kompleksliği, onların yaşamı tehdit eden tehlikeli aritmiler veya semptom veren ya da yaşam kalitesini bozan aritmiler dışında mümkün olduğu kadar kullanılmaması ve ayrıca **pratisyenlerden ziyade kardiyologlar tarafından kullanılması** gereğini ortaya koymuştur.

Antiaritmik ilaçların aynı zamanda aritmi oluşturma özelliği gösterdikleri dikkate alındığında, bu ilaçlarla tedavinin hiç olmazsa kısmen, Türkçedeki "çivi çiviyi" söker deyimine uyduğu söylenebilir.

KALBİN ELEKTROFİZYOLOJİSİ VE ARİTMİLERİN PATOJENEZİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Kalpte fizyolojik impuls üretimi ve iletimi: Kalp, normal durumda sinoatriyal düğümde düzenli olarak oluşan impulsların atriyum myokardına ve oradan sırasıyla atriyoventriküler (A–V) düğüm, His demeti, sağ ve sol dallar ile Purkinje lif şebekesinden oluşan **özelleşmiş** (spesialize) **iletim** (conduction) **sistemi** üzerinden ventrikül myokardına yayılması sonucu ritmik kontraksiyonlar yapar. Sinoatriyal düğüm hücreleri otomatisiteye (otomatizmaya) sahiptir. **Otomatisite,** hücrelerin kendi kendine depolarize olabilme (self–depolarizasyon) özelliğinin bir sonucudur. Otomatik hücrelerin membranları, istirahat halinde hücre içine sodyum iyonlarını sızdırır. Bundan dolayı böyle bir hücrede, repolarizasyon olduktan sonra istirahat periyodu sırasında hücre–içi potansiyel sabit kalmaz ve spontan olarak giderek yükselir. Normalde kalp hücrelerinin çoğunun (ventrikül myokardı ve Purkinje lifleri gibi) istirahat membran potansiyeli —90 mV dolayındadır. Elektriksel veya kimyasal stimülasyon sonucu ya da sinoatriyal düğüm hücresinde olduğu gibi spontan olarak, istirahat membran potansiyeli aşağı yukarı —65 mV düzeyine yükselirse sinir hücresinde olduğu gibi, **aksiyon (spayk) potansiyeli** gelişir. Kalpte sinoatriyal düğümden başka diğer bazı yerlerdeki hücrelerin de otomatisite özelliği bulunan tempocu (pacemaker) hücrelerdir. Bunlar, atriyoventriküler düğüm ve çevresindeki atriyum kısmı, His demeti, bu demetin 2 dalı ve Purkinje lifleridir. Ancak normalde sinoatriyal düğüm, bu yerlere göre, daha çabuk self–depolarizasyona uğradığı için kalp ona bağlı olarak çalışır ve diğer yerlerdeki otomatik hücreler deşarj olanağı bulamazlar. Bu odaklara **latent tempocu odaklar** adı verilir ve bunların yukarıda belirtildiği şekilde, daha hızlı impuls üreten simoatriyal düğüm tarafındanbaskılanmasına **aşırı–sürme ("overdrive") supresyonu** denilir. Bazı patolojik durumlarda (iskemi gibi), atriyum ve ventrikül myokard hücreleri de otomatisite gösterebilirler. Sinoatrial düğüm yavaşladığında veya oradan çıkan impulsların kalpte yayılması bozulduğunda, latent odaklar supresyondan kurtulurlar ve ateşlemeye ("firing") başlarlar.

Kalpteki eksitabl hücre çeşitlerinin temel elektrofizyolojik özellikleri

Son elli yıl içinde kalp elektrofizyolojisinde önemli ilerlemeler olmuştur. Bunda, önceleri sinir uyarılması sırasında gelişen iyonik akımları incelemek için kullanılan **voltaj kıskacı (voltage clamp)** tekniğinin kalp hücrelerine uygulanması önemli rol oynamıştır. Bu yöntemin esası, myokard hücresinin transmembranal potansiyelini istirahat potansiyelinin üstünde, fakat aksiyon potansiyeli aralığı içinde kalan belirli voltaj düzeylerinde sabit olarak tutmak ve bu sırada gelişen **içe ya da dışa yönelik membran akımlarını** kaydetmektir. Böylece myokardın çeşitli kısımlarındaki hücrelerde aksiyon potansiyelini oluşturan ve voltaja ya da zamana bağımlı olan iyonik akımların niteliği ile ilaçlara verdiği yanıtlar incelenebilir. Bu akımları oluşturan iyonların membrandan kendilerine özgü kanallar

veya kapıcıklar ("gates") içinden geçtikleri varsayılır. Aksiyon potansiyeli süresi içinde belirli bir iyona ait (özgül) kanallar açıldığında (yani o iyona karşı membranın geçirgenliği arttığında) akımın yönünü, Nernst denklemine göre iyonun membranının iki yüzü arasındaki konsantrasyon farkı (konsantrasyon gradiyenti) belirler. Özgül bir kanal geçici olarak kısa bir süre açıldığında içinde hücre içine veya dışına akan iyonlar birkaç yüz tanedir ve bunun sonucu hücre içi ve dışı arasındaki iyon gradienti pek değişmez.

Adıgeçen yöntemden sonra, membranın ufak bir bölümünde inceleme yapmaya olanak veren **yama kıskacı (patch clamp)** tekniği geliştirilmiştir; bununla tek bir iyon kanalından geçen akım bile incelenebilmekte, kanalların konduktansının pS (pikosimens) olarak değeri ölçülmekte ve kinetiği belirlenebilmektedir.

Kalpte hücrelerin ve liflerin morfolojisi voltaj kıskacı yönetiminin, sinir liflerinde olduğu kadar kolay uygulanmasına olanak vermez. Bunun bir ayrıcası Purkinje lifleridir. Kalpte en fazla incelenen bir yapı olan **Purkinje liflerinde, aksiyon potansiyeli süresi içinde** membran voltajına ve zamana bağımlı olarak açılıp kapanan belirli kanallardan geçen ve bu potansiyelin şeklini veren, başka bir deyimle fazlarının oluşmasına katkıda bulunan **öğe–akım türlerinin başlıcaları** aşağıda belirtilmiştir. Antiaritmik ilaçlar genellikle bu kanalları etkileyerek hedef kalp hücrelerinin eksitabilitesini değiştirirler:

a) İçe yönelik katyon akımları: Membranın depolarizasyonundan sorumludurlar. Aşağıdaki tipleri vardır.

(i) Hızlı sodyum akımı ($İ_{Na}$): Depolarizasyonun başlangıcında sodyum kanallarının çok kısa bir süre (bir milisaniye) açılmasına bağlı olan ve aksiyon potansiyelinin faz O'ını (fırlama fazını) oluşturan çok kısa süren **görece şiddetli bir akımdır.** Şiddeti dV/dt değeri ile ölçülür. Geçici dışa yönelik akımları ($İ_{TO1}$ ve $İ_{TO2}$) ve içe yönelik ikinci yavaş akımı (Ca^{2+} akımını) tetikler. Sinir hücrelerinde olduğu gibi tetrodotoksin (TTX) ile bloke edilir. Çok zayıf rezidüel bir sodyum akımı faz II ve ve III boyunca devam eder.

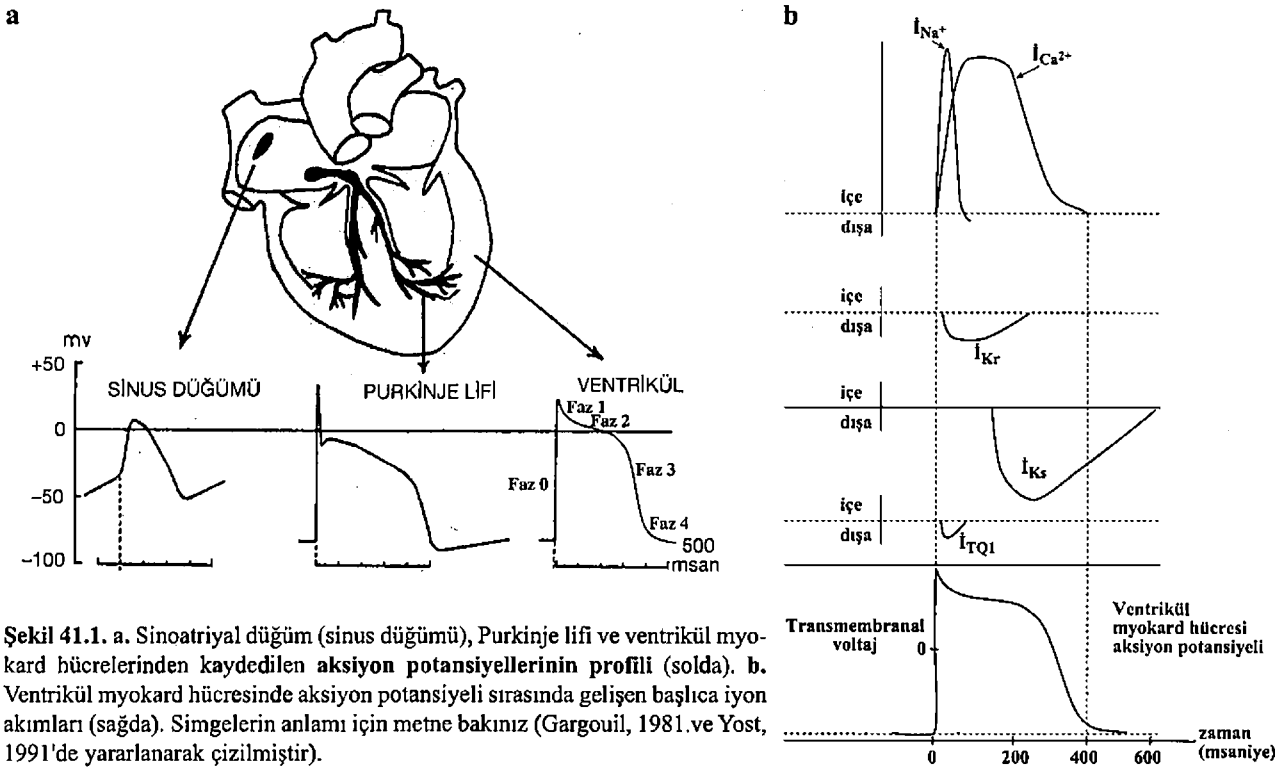
(ii) İçe yönelik ikinci yavaş akım ($İ_{si}$, second inward current): Aksiyon potansiyelinin faz O'ı sırasında aktive edilen, yavaş olarak yükselen, faz 2'nin başında maksimuma erişen, birkaç yüz milisaniye süren, çok yavaş azalarak faz III'ün sonunda biten bir **kalsiyum akımıdır.** Faz O'dan sonra depolarizasyonun sürdürülmesinden ve böylece plato fazının (faz 2) oluşmasından sorumludur. **Voltaja–bağımlı L tipi ve bazı kalp hücrelerinde T tipi kalsiyum kanallarından** hücre içine giren Ca^{2+} tarafından taşınır. T tipi kanallar kısa sürede kapanır. L tipi kanallardan ventrikül miyositlerine giren Ca^{2+} akımının uzun olması sistol sırasında ventriküllerin yeterince uzun kasılı kalmasını sağlar. **Sinoatriyal düğüm ve atriyoventriküler düğüm hücrelerinde hızlı sodyum akımı yoktur;** buralarda depolarizasyondan sorumlu biricik akım, esas olarak T kanalları ile taşınan yavaş kalsiyum akımıdır. TTX'e dayanıklıdır. Kalsiyum kanalları verapamil, diltiazem, adenozin ve olasılıkla Mg^{2+} ile bloke edilir. T tipi kalsiyum kanalları, L tipi kanallar yanında sinoatriyal düğüm ve A–V iletim sistemi hücreleri gibi spontan impuls üretebilen (tempocu) hücrelerde bulunur ve bu hücrelere Ca^{+2} girişine katkıda bulunurlar; fakat normal myokardda bulunmazlar.

(iii) İçe yönelik devamlı (taban) akım ve istirahat fazına özel $İ_f$ akımı: Membrandan az da olsa devamlı Na^+ (ve biraz da Ca^{2+}) sızmasına bağlı ve bütün fazlarda varolan zayıf bir akımdır. Tempocu hücrelerde **diyastolik (yavaş) depolarizasyon**dan, istirahat esnasında giderek deaktive edilen $İ_{k2}$ ile birlikte sorumludur. Son zamanlarda, sinus düğümü ve diğer tempocu hücrelerde diyastolik depolarizasyonun, bu depolarizasyon sırasında sabit kalan dışa yönelik taban akımına karşı **$İ_f$ adı verilen içe yönelik sodyum akımının** giderek artmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. $İ_f$'ye içe yönelik tempocu akımı adı verilir, selektif olmayan bi katyon kanalıdır, akımın büyük kısmı Na^+ iyonu ile taşınır.

b) Dışa yönelik katyon akımları (kalp potasyum akımları): Bunlar aşağıda açıklandığı gibi hem içe–yönelik ("inward rectifying") ve hem de dışa–yönelik ("outward rectifying") **doğrultma (rektifikasyon) yapan** potasyum akımlarıdır. Doğrultma, iyon kanalının rezistansının transmembranal potansiyel farkındaki değişmeye göre değişmesini ifade eder; başka bir deyişle iyon kanalının akım geçirme yeteneğinin transmembranal voltaj farkına bağımlı olarak değişmesi demektir. Bütün normal membran potasyum akımlarının, ister içe–yönelik, isterse dışa–yönelik doğrultma yapsınlar, **yönleri dışa–doğrudur.**

Bu akımlar **farklı potasyum kanalları içinden geçerler ve tipleri şunlardır:**

(i) Dışa–yönelik doğrultucu potasyum akımları ($İ_K$, eski simgesiyle i_x): Bu akım Ca^{2+} ile aktive edilen potasyum kanalları tarafından taşınır. Kalp depolarize edilince, bu kanallar aksiyon potansiyelinin faz 2'sinin başında açılmaya başlarlar; bu nedenle dışa yönelik doğrultma yaparlar. Bu akım, depolarizasyondan sonra yavaş olarak gelişir, bu nedenle **gecikmiş ("delayed") doğrultucu** adı da verilir. Bu akımı taşıyan kanalların yavaş açılması, **repolarizasyonun yani aksiyon potansiyelinin faz 3'ünün** fizyolojik olarak yavaş gelişmesine yol açar; bu durum **EKG'deki QT intervalin**in büyük bir kısmından sorumludur. Bu akımlar gelişme (potasyum kanallarının aktive edilme) hızına göre, aslında 3 komponentten ibarettir. Birinci komponent, yavaş gelişir faz 3'ün ortasında maksimum düzeye ulaşır; bu komponente **$İ_{Ks}$ (yavaş $İ_K$)** denilir (bu simgedeki s, İngilizcedeki "slow" sözcüğünden gelir). İkinci komponent hızlı yükselir ve birinci komponente göre daha erken (faz 3'ün sonunda) sona erer; bu komponente **$İ_{Kr}$ (hızlı $İ_K$)** denilir (bu simgedeki r, İngilizcedeki "rapid" sözcüğünden gelir). Üçüncü komponent birden, çok hızlı yükselir. İkinci komponentten de kısa sürer ve çabuk sona erer; bu komponente **$İ_{Kur}$ (çok hızlı $İ_K$)** denilir (bu simgedeki ur, İngilizcedeki "ultrarapid" sözcüğünden gelir). Tehlikeli bir ventriküler aritmi türüne (**torsades de pointes,** torsad dö puent okunur) yol açan **konjenital repolarizasyon bozukluğu**nun halen aydınlatılmış üç tipinden ikisi $İ_{Kr}$ ve $İ_{Ks}$ kanal proteinlerindeki mutasyon sonucu bunlarla ilgili akımların (dolayısıyla repolarizasyonun) uzamasına bağlı-



Şekil 41.1. a. Sinoatriyal düğüm (sinus düğümü), Purkinje lifi ve ventrikül myokard hücrelerinden kaydedilen **aksiyon potansiyellerinin profili** (solda). **b.** Ventrikül myokard hücresinde aksiyon potansiyeli sırasında gelişen başlıca iyon akımları (sağda). Simgelerin anlamı için metne bakınız (Gargouil, 1981.ve Yost, 1991'de yararlanarak çizilmiştir).

dır. Üçüncü tip, hızlı sodyum akımını ($İ_{Na}$) taşıyan sodyum kanal proteininin mutasyonu sonucu bu akımın uzaması ile ilişkilidir.

(ii) Kısa süreli ("transient") dışa–yönelik potasyum akımı: $İ_{TO}$ simgesi ile gösterilir (burada TO, İngilizce "transient outward" deyiminden gelir). İki türü vardır. Bir türü ($İ_{TO1}$) aksiyon potansiyelinin fırlama fazı yani faz 0'da sodyum kanallarının açılmasından hemen sonra çabuk açılan fakat çok kısa süre açık kalan bir potasyum kanalı türü tarafından taşınan bir akımdır. Erken repolarizasyona **(faz 1'e)** katkıda bulunur. İkinci türü ($İ_{TO2}$), kalsiyum ile aktive edilen bir potasyum akımıdır. Bu akımı taşıyan K^+ kanalları faz 2'nin başında sitoplazma içindeki Ca^{2+} konsantrasyonunun artması ile açılır; açılması, bu sırada meydana gelen kontraksiyon ile eş–zamanlıdır. Bu akım, plato fazına eşlik eden depolarizasyonun süresinin kısıtlanmasına ve repolarizasyonun hızlanmasına $İ_K$ akımlarıyla birlikte katkıda bulunur. Hücreye aşırı Ca^{2+} yüklenmesini ve bunun sonucu hücrenin zedelemesini engeller. 4-aminopiridin tarafından bloke edilir.

(iii) İçe–yönelik doğrultucu potasyum akımı (eski simgesi ile i_{x2}): İstirahat durumundaki myokard hücrelerinde açılan potasyum kanalları tarafından taşınan ve bu durumda potasyuma karşı ileri derecede permeabilite gelişmesine eşlik eden akımdır. İstirahat potansiyelinin sürdürülmesini sağlar. Bu akımı taşıyan kanallar kalp depolarize olduğu zaman kapandıklarından içe–yönelik doğrultma yaparlar. Söz konusu akıma anormal doğrultucu akım da denilir.

(iv) Dışa–yönelik plato potasyum akımı ($İ_{Kp}$): Faz 1'in sonunda birden başlayan ve aksiyon potansiyelinin platosu (faz 2) boyunca devam eder. $İ_K$'lerle birlikte plato sırasındaki uzun depolarizasyonu dengeler ve faz 3'teki repolarizasyonun başlangıç kısmına katkıda bulunur.

(v) Tempocu (pacemaker) içe–yönelik akım ($İ_{x1}$): Tempocu olma (spontan deşarj yapma) özelliği olan sinoatriyal düğüm ve AV–iletim sistemi hücrelerinde hücrenin tam repolarize olduğu, faz 3'ün sonunda birden başlar; söz konusu hücrelerde meydana gelen diyastolik yavaş depolarizasyona katkıda bulunur. Potasyum akımı olması nedeniyle buraya konulmuştur.

(vi) ATP–ye duyarlı potasyum akımı: Hücrede ATP düzeyi yeterli derecede yüksek olduğu zaman kapanan bir potasyum kanalı türü (K_{ATP} kanalları) ile ilişkili akımdır. Kalpte enerji üretiminin bozulması halinde olduğu gibi, hücre–içi ATP düzeyi düşünce **(ATP deplesyonu olunca) bu kanallar açılır,** repolarizasyonu tetikleyerek kontraktilitenin azalmasına ve sistol süresinin kısalmasına yol açar. Koroner arter tıkanmasından sonra gelişen sistolik disfonksiyona ve akut kalp yetmezliğine katkıda bulunur. Ayrıca hücrede azalmış olan ATP'nin daha ekonomik kullanılmasını sağlar. İntraselüler asidifikasyon (iskemi halinde olduğu gibi) ATP'nin söz konusu K^+ kanalları üzerindeki bloke edici etkinliğini zayıflatır. Deneysel preparatlarda sulfonilüre türevi ilaçlarla bloke edilir.

c) İçe yönelik anyon (Cl^-) akımı ($İ_{Cl}$, eski simgesiyle $İ_{qr}$): Purkinje liflerinde faz 0 ile plato fazı arasında yer alan hızlı repolarizasyon (faz 1)'den sorumlu olan ve **çok kısa süren** bir akımdır. Klorür iyonu tarafından taşınır. Ventrikül hücrelerinde bulunmaz. İçe yönelik anyon akımının, dışa yönelik katyon akımı gibi repolarizasyon yaptığı hatırlanırsa, bu akımın belirtilen etkisi kolay anlaşılır.

Elektriksel yanıtın hızına göre hücrelerin ikiye ayrılması: Hücre membramında varolan çeşitli iyon kanallarının dağılımındaki farklılıklar (dolayısıyla öğe–akımlardaki farklılıklar) nedeniyle **aksiyon potansiyeli profili**

kalbin çeşitli bölgelerinde belirgin değişiklikler gösterir (Şekil 46.1). Buna bağlı olarak kalpteki yapılar **iki grupta** toplanabilirler:

(i) Hızlı elektriksel yanıt veren yapılar: Bunlar Purkinje lifleri ve ventrikül ve atriyum myokard hücreleridir. Bu hücrelerde **(hızlı hücreler)** faz 0 çok kısa ve belirgindir ve depolarizasyon **Na+ tarafından** tetiklenir ve Ca^{2+} girişi ile sürdürülür. Eksitabl hücrelerde **faz 0'ın amplitüdü ve yükselme hızı (dV/dt) ile iletim hızı arasında doğru orantı** vardır. Bu nedenle sözkonusu yapılarda impuls iletimi görece hızlıdır (0.3–3 m/san) ve güvenlilik faktörü yüksek olduğundan iletim sırasında aksiyon potansiyeli, amplitidünden kaybetmeksizin ilerler.

Ventrikül hücresi ve Purkinje lifinin aksiyon potansiyeli profili birbirine çok benzer; aralarındaki fark Purkinje lifinde aksiyon potansiyeli süresinin daha uzun olması, istirahat sırasında yavaş depolarizasyon gelişmesi ve faz 1 ile faz 2 arasında belirgin bir çentik bulunmasıdır. Atriyum hücresinin aksiyon potansiyeli ile ventrikül hücresininki arasında bulunan fark ise atriyum hücresinin aksiyon potansiyelinin çok daha kısa sürmesidir. Atriyum hücresinde depolarizasyonun başlatılması ve sürdürülmesi Ca^{2+} ile yapılır; ventrikül hücresinde ise hızlı sodyum akımı depolarizasyonu başlatılır ve yavaş Ca^{2+} akımı sürdürür.

(ii) Yavaş elektriksel yanıt veren yapılar: Bunlar sinoatrial düğüm ve A–V düğüm hücreleri gibi **nodal hücreler** ile özel bazı myokard hücreleridir (atriyoventriküler halka ve mitral ve triküspid kaçakçıklar içindekiler gibi). Depolarizasyon (faz 0) yavaş olarak gelişir ve esas olarak, Na+'un değil, Ca^{2+}'un girişine (İsi'ye) bağlıdır. Bu tür yanıt gösteren hücrelerin **(yavaş hücreler)** istirahat membran potansiyeli, hızlı hücrelere göre daha az negatiftir (—70 – —60 mV), aksiyon potansiyelinin amplitüdü düşüktür (tepesi ancak 0 – +15 düzeyine erişir). Bu yapılar impulsu yavaş (0.01–0.1 m/san) iletirler ve elektriksel yanıt bir hücreden diğerine geçerken şiddetinden kaybeder ve kolayca bloke edilebilir. Yavaş yanıtlar, Na^+ kanallarını bloke eden tetrodotoksin ile inhibe edilmezler; fakat kalsiyum kanal blokörleri ile inhibe edilebilirler.

Hızlı yanıt veren hücrelerde aksiyon potansiyelinin fazları: Yukarıda iyonik akımlarla ilişkileri yönünden belirtilen ve faz 0, 1, 2, 3 ve 4 olarak adlandırılan aksiyon potansiyelinin çeşitli segmentleri ventrikül myokard hücresinden veya Purkinje liflerinden kaydedilen potansiyel traselerinde belirgin bir şekilde ortaya çıkarlar. Bu fazların niteliği aşağıdaki şekilde özetlenebilir (Şekil 41.1b): (i) **Faz 0:** Bir–iki milisaniye içinde transmembranal potansiyelin istirahat değerinden (—90 – —80 mV) pozitif değerlere (+20 – +30 mV'a) fırladığı fazdır. **Fırlama** (upstroke) **fazı** da denilir. Hızlı sodyum kanallarının açılmasına bağlıdır. En kısa süren fazdır. (ii) **Faz 1:** Yükselmiş membran potansiyelinin biraz düşmesi (kısa repolarizasyon) sonucu ortaya çıkar. Sodyum kanallarının faz 0 sonunda hızlı bir şekilde inaktivasyonuna ve ayrıca kısa süreli K+ kanallarının açılmasına ($İ_{TO}$ akımına) bağlıdır. Faz 0 ve 1 EKG'de QRS dalgasına denk gelir. (iii) **Faz 2:** Aksiyon potansiyelinin en uzun süren fazıdır; **plato fazı** diye de adlandırılır. Esas olarak, yavaş açılıp yavaş kapanan kalsiyum kanallarının açılmasına ve bu kanallardan içeri geçen kalsiyum akımına bağlıdır. EKG'de ST segmentine denk gelen fazdır. (iv) **Faz 3:** $İ_K$'yi taşıyan ana potasyum kanallarının açılmasına ve kalsiyum akımının zayıflamasına bağlı esas repolarizasyon fazıdır. EKG'de T dalgasına denk gelir. (v) **Faz 4:** Aksiyon potansiyelinin kaybolduğu istirahat fazıdır. Bu fazda tempocu (pacemaker) özelliği olan hücrelerde diyastolik yavaş depolarizasyon gelişir.

Normal kalp ritminin sürdürülmesi ve aritmi oluşmasının mekanizmaları

Normal kalp ritminin sürdürülmesi aşağıdaki olaylar sayesinde olur: (i) **Sinoatriyal düğümün,** otomatisite gösteren diğer tempocu odaklardan faz 4 sırasında daha erken spontan depolarizasyona uğraması ve böylece daha yavaş deşarj yapma potansiyeline sahip odaklara egemen olması. (ii) Sinoatriyal düğümden ventrikül myokardına giden özelleşmiş iletim impulsun **belirli bir özelleşmiş iletim yolağı üzerinden** yeterli derecede hızlı ve uniform bir şekilde iletilmesi. (iii) Yanaşık durumdaki özel iletim sistemi veya myokard liflerinin **aynı zamanda ve üniform bir biçimde depolarize ve repolarize olması,** başka bir deyişle bu liflerin aynı anda refrakter periyoda girmeleri ve aynı anda ondan çıkmaları. (iv) **Purkinje liflerinin** aksiyon potansiyeli süresinin ventrikül myokardı liflerininkinden daha fazla sürmesi.

Bu düzenin bozulması (örneğin, sinoatriyal düğümün otomatisitesinin yavaşlaması, çeşitli yerlerde aksiyon potansiyellerinin ve dolayısıyla refrakter periyodun kısalması, komşu liflerde bu periyodun asenkron bir şekilde meydana gelmesi, böylece bir lifteki aksiyon potansiyelinin o esnada eksitabl durumda olan komşu lifi elektrotonik olarak veya "re–entry" ile uyarma olanağının ortaya çıkması, iletimin yavaşlaması veya yolunun değişmesi gibi) **aritmi oluşmasına yol açar.**

Aritmi oluşumunun mekanizmaları: Aritmi oluşmasına yol açan olaylar: (i) kalpte impuls üretiminin yani **otomatisitenin bozulması** ve (ii) kalpteki **impuls iletiminin, hız veya izlenen yol bakımından, bozulması** gibi iki ana grupta toplanabilirler. Ayrıca bu iki tür bozukluğun kalpte aynı yerde veya farklı yerlerde meydana gelmesi de (dijital zehirlenmesine eşlik eden aritmilerde olduğu gibi) aritmiye neden olabilir. Son yıllarda moleküler biyoloji yöntemleri ile yapılan incelemeler, seyrek görülen bazı konjenital QT dalgası anormalliklerinin (familyal uzun–QT sendromu gibi) veya gerilme ya da strese bağlı, edinsel T dalgası anormalliğinin eşlik ettiği bazı aritmilerin, kalp hücrelerinin potasyum kanalı alt–birimlerinin sentezini düzenleyen **protein genlerinin ekspresyonundaki bozukluğa** bağlı olduğunu göstermiştir.

1. Otomatisitenin veya impuls üretiminin bozulması:

Bazı aritmilere neden olan impuls üretimindeki bozukluklar şunlardır: normal otomatisitedeki değişiklikler, anormal otomatisite oluşması ve art–depolarizasyona bağlı tetiklenmiş etkinlik. İmpuls üretiminin bozulmasına bağlı **aritmiler arasında** atriyal taşikardi (blokla birlikte veya

onsuz), hızlanmış kavşaksal ritm, non–paroksismal AV kavşaksal taşikardi, hızlanmış idiyoventriküler ritm ve parasistol bulunur. Atriyal, kavşaksal veya ventriküler ekstrasistollerde, flater ve fibrilasyonda ve ventriküler taşıkardide impuls üretimi bozulması ya da iletim bozukluğu tek başlarına veya birlikte rol oynayabilir. Bu sözü edilen temel olaylara aşağıda değinilmiştir.

Normal otomatisitedeki değişiklikler: Normal otomatisiteden sorumlu olan sinoatriyal düğümde, aksiyon potansiyeli esas olarak yavaş kalsiyum akımına bağlı yavaş yanıt biçimindedir.

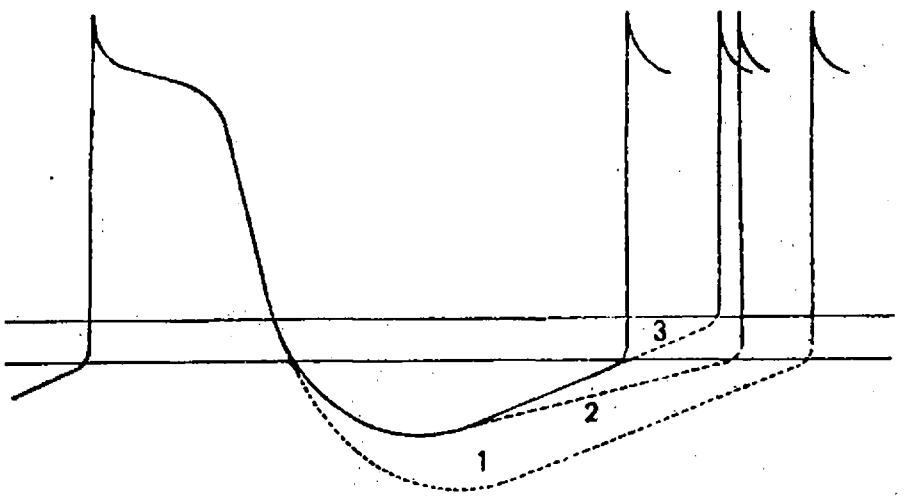
Vagal stimülasyon, sempatik stimülasyon, kolinerjik ilaçlar veya sempatomimetik ilaçlar dışarı yönelik potasyum akımını ve devamlı sodyum akımını etkilemek suretiyle, maksimum diyastolik repolarizasyon düzeyini ve istirahat halindeki spontan depolarizasyonun veya başka bir deyimle **diyastolik depolarizasyonun hızını (eğimini) değiştirmek** suretiyle deşarj hızını veya düzeyini bozabilirler.

Anormal otomatisite: Sinoatriyal düğüm ileri derecede inhibe olduğu veya oradan atriyuma impuls iletimi yavaşladığı veya durduğu takdirde, istirahat halinde depolarize olma yeteneği bulunan A–V düğüm ve çevresindeki dokular ve His–Purkinje sistemindeki latent odaklar yani sinoatriyal düğüm dışındaki otomatik hücreler aktif duruma geçerler. Bu odaklar normal durumda istirahat halinde iken yeterli derecede hiperpolarize oldukları (istirahat potansiyeli —90 – —80 mV) için, intrinsik deşarj hızları düşüktür. Patolojik durumlarda otomatik hücrelerin istirahat membran potansiyeli yaklaşık —60 mV'ye veya daha yukarı çıktığında otomatik ritmin hızı artar.

Ayrıca bu durumda kalbin, sinoatriyal düğüm dışındaki odaktan kalkan **anormal ritm ile hızlı çalışmasına yol açan iki önemli olay** daha ortaya çıkar: (i) Latent odakların aşırı–sürme supresyonundan kurtulmaları (bkz. s. 438) ve (ii) Normalde otomatik özelliği bulunmayan atriyum ve ventrikül myokard hücrelerinin otomatisite (diyastolik depolarizasyon özelliği) kazanmaları. Bu şekilde ortaya çıkan anormal otomatisiteye tabi olarak çalışan kalpte **atış hızı** aşağıdaki **üç parametreye bağlıdır:** (i) en düşük yani faz 4'ün başlangıcındaki diyastolik potansiyel (**"maksimum" diyastolik potansiyel,** MDP), (ii) aksiyon potansiyelinin tetiklenmesi için erişilmesi gereken **eşik potansiyel** ve (iii) diyastolik spontan depolarizasyonun eğimi (Şekil 41.2).

Antiaritmik ilaçların anormal otomatisiteye bağlı taşiaritmileri düzeltmeleri, aşağıdaki temel etkileri sayesinde gerçekleşir: (i) En düşük diyastolik potansiyelin düşürülmesi (hücrenin istirahat halinde daha fazla hiperpolarize edilmesi): Lidokain, propranolol ve fenitoin bu şekilde etki yapar. (ii) Eşik potansiyelin yükseltilmesi (daha az negatif yapılması): Kinidin bu şekilde etki yapar, (iii) Diyastolik depolarizasyonun eğiminin azaltılması: Kinidin, lidokain ve katekolaminlerin etkinliğine bağlı aritmilerde beta–blokörler bu şekilde terapötik etki yaparlar.

Art–depolarizasyon (tetiklenmiş etkinlik): Art–depolarizasyon, aksiyon potansiyelinin repolarizasyonu (faz 3) esnasında veya repolarizasyonun tamamlanmasından sonra meydana gelen ikinci ve eşikaltı bir depolarizasyondur. Art–depolarizasyonlar tarafından impuls üretilmesine ve bu impulslara bağlı aritmilere **tetiklenmiş etkinlik** denilir. Tetiklenmiş etkinliğe bağlı ritmler, otomatik ritmlere bağlı olanlardan farklı olarak, **kendi başlarına gelişemezler;** kendilerine öncelik eden aksiyon potansiyellerine kenetli (bağımlı) bir şekilde meydana gelirler. Myokard veya iletim dokusundaki bazı patolojik bozukluklar ve dijital tedavisi genellikle hücrenin istirahat potansiyelini azaltmak (daha az negatifleştirmek) ve iyon dengesini bozmak suretiyle art–depolarizasyona neden olurlar. **Art–depolarizasyonun erken ve geç tipleri vardır. Erken tipinde,** ektopik odak, egemen odaktan gelen uyarı ile oluşan faz 2 sırasındaki depolarizasyondan henüz kurtulmuşken, daha repolarizasyon (faz 3) sırasında yeniden depolarize olur; bazen daha da erken yani faz2'nin, platonun son kısmı esnasında oluşur. Erken tipteki art–depolarizasyon, uzamış QT intervalinin eşlik ettiği aritmilerin (torsades de pointes gibi) oluşmasında önemlidir. **Geç tipinde ise,** ikinci depolarizasyon yani art–depolarizasyon, ilk depolarizasyonu izleyen repolarizasyon tamamladıktan sonra yani istirahat fazında (faz 4'te) veya depolarizasyon tamamlanmak üzere iken ortaya çıkar. Geç art–depolarizasyon, normal depola-



Şekil 41.2. Anormal otomatisiteye bağlı kalp atış hızının aşağıdaki **üç parametreye bağlı olarak değişmesi.** 1: Maksimum diyastolik potansiyelin (MDP'nin) daha fazla negatifleşmesi sonucu yavaşlama (MDP daha az negatifleşirse hızlanma olur). 2: Diyastolik (faz 4) spontan depolarizasyonun eğiminin azalması sonucu yavaşlama (eğim artarsa hızlanma olur). 3: Aksiyon potansiyelinin tetiklenmesi için erişilmesi gereken eşik potansiyelinin (EP'nin) yükselmesi sonucu yavaşlama (EP alçalırsa hızlanma olur). Antiaritmik ilaçlar bu parametrelerden sadece birini değil, daha fazlasını değiştirerek de atış hızını değiştirebilirler.

rizasyonu izleyen tek veya ikili atışlar şeklinde olabileceği gibi, transmembranal potansiyelin devamlı ve hızlı osilasyonu sonucu sürekli atışlar şeklinde de ortaya çıkabilir, birinci durumda her normal atıştan sonra ventrikülde bir veya iki ektopik atış olur **(bigemini ve trigemini olayı),** ikinci durumda ise **ventriküler veya supraventriküler taşikardiler** meydana gelir. Osilasyon şeklinde olan sürekli art–depolarizasyon sırasında; membran potansiyelinin, teşvik edici etkenlerin yardımı ile, plato düzeyinin altında, ona yakın ikinci bir stabil istirahat potansiyeli düzeyinde bir süre için takılı kalması sözkonusudur. Geç art–depolarizasyon akut infarktus geçtikten sonra gelişen (post–infarksiyon) aritmilerin ve dijitale bağlı aritmilerin oluşmasında rol oynar. Tetiklenmiş etkinlik; myokardın yüksek hızda çalışması halinde, elektrojenik sodyum pompasının yani Na^+/K^+ değiştokuşunun (bkz. 42. Konu) hızlanması veya başka bir deyişle Na^+ efluksunun artması sonucu hücre hiperpolarize hale geçtiği için kendiliğinden durabilir. Ancak normal hızda çalışırken pompanın etkinliği azaldığından, hücrenin hiperpolarizasyonu azalır ve tetiklenmiş etkinlik yeniden başlayabilir.

Art–depolarizasyonun ve buna bağlı ektopik atışların veya taşikardilerin gelişmesini aşağıdaki altı etken kolaylaştırır:

(i) İskemi, hipoksi ve P_{CO2}'nin yükselmesi: Anginal nöbetler ve akut myokard infarktusu sırasında oluşan aritmiler erken art–depolarizasyon sonucu anormal otomatisite gelişmesine bağlı olabilir. İskemiye bağlı ventrikül taşiaritmilerinde (ventriküler fibrilasyon dahil), myokard hücreleri içinden potasyum kaybı rol oynayabilir. Bunun nedenlerinden biri **ATP'ye bağlı K^+ kanallarının** açılması sonucu olarak dışa yönelik potasyum akımının (efluks'un) artmasıdır; iskemi ve hipoksi sonucu hücre içi ATP düzeyinin düşmesi, sözkonusu kanalların açılmasına yol açar. İskemi sırasında artan membran fosfolipidi parçalanması sonucu biriken araşidonik asidin de, K^+ kanallarının açılmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Deneysel preparatlarda, ATP'ye bağımlı K^+ kanallarının selektif blokörü olan **glibenklamid** (oral antidiabetik bir ilaç) K^+ kaybını azaltarak myokard iskemisinin erken periyodunda taşiaritmi gelişmesini engeller. K^+ kaybının yol açtığı refrakter periyod kısalması, re–entry olayını fasilite etmek suretiyle de ventrikül fibrilasyonu ve diğer taşiaritmilerin oluşumuna yol açabilir. **(ii) Ekstraselüler K+ düzeyinin düşmesi:** Bunun sonucu, hücreyi hiperpolarize durumda tutmaya çalışan dışa yönelik potasyum akımları zayıflar ve yavaşlar. Bu durum veya repolarizasyonu yavaşlatan **sotalol ve N–asetilprokainamid** gibi ilaçlar da erken art – depolarizasyona neden olarak anormal otomatisite oluşturabilirler. **(iii) Ekstraselüler kalsiyum düzeyinin yükselmesi:** Yavaş kalsiyum akımını artırarak etki yapar. **(iv) Katekolaminlerin ve benzeri beta–mimetik ilaçların uygulanması:** Bunlar da esas olarak yavaş kalsiyum akımını aktive ederek ve böylece onu artırarak etki yapar. (v) **Dijital verilmesi:** Hücre içine kalsiyum girişini artırarak ve çıkışını azaltarak etki yapar. Dijitalin anormal otomatisite geliştirici etkisine His–Purkinje sistemi özellikle duyarlıdır. Atriyum ve ventrikül myokardı ise daha yüksek dijital konsantrasyonunda etkilenir. **Son üç durumda** hücre–içi Ca^{2+} konsantrasyonu artar ve **geç art–depolarizasyona bağlı** anormal otomatisite gelişir. **(vi) Deneysel olarak** myokardın soğutulması, gerilmesi, **akonitin** ve **veratrin** gibi deney aracı olan ilaçların uygulanması da anormal otomatisiteye neden olur. Daha önce de belirtildiği gibi, istirahat membran potansiyeli azalmış hücrelerde oluşan yavaş cevap şeklindeki aksiyon potansiyelinin iletimi, düşük hızda ve kolayca sönmeye elverişli bir şekilde olur. Bu nedenle anormal otomatisite ikincil olarak iletimin bozulmasma yol açabilir.

Art–depolarizasyona bağlı taşiaritmilerin **antiaritmik ilaçlar tarafından düzeltilmesi aşağıdaki mekanizmalar aracılığı ile olur:** (i) Hücrenin repolarizasyonunun artırılması, başka bir deyişle repolarizasyon yapan K^+ akımlarının güçlendirilmesi: Lidokain ve prokainamid sözkonusu aritmileri bu şekilde düzeltebilir. (ii) İçe yönelik sodyum ve kalsiyum akımlarının azaltılması: Kalsiyum kanal blokörleri ve (katekolaminlerin katkısıyla oluşan tetiklenmiş etkinlikte ve dijital zehirlenmesinde olduğu gibi) beta–blokörler sözkonusu aritmileri bu şekilde düzeltirler. Lidokain ve Na^+ kanallarını bloke eden diğer sınıf I ilaçların terapötik etkinliği de kısmen bu şekilde oluşur.

2. İletim bozulması:

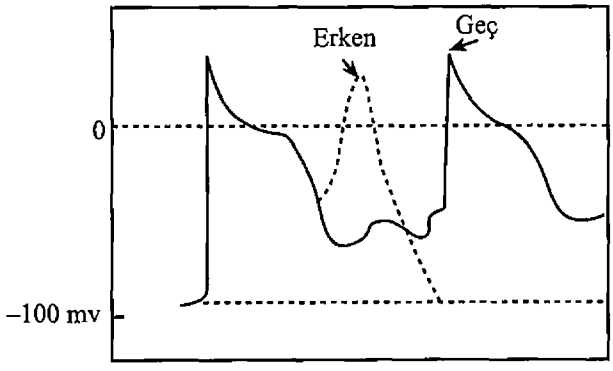
İletim bozukluğuna bağlı aritmiler, çeşitli kalp blokları ve re–entry'ye bağlı aritmiler olarak iki ana gruba ayrılır.

Bloklar: İletim bozukluğunun basit şekilleri kendilerini A–V düğümde blok şeklinde gösterebilirler. Bu bloklar; P–R mesafesini uzaması, Wenckebach periyodu, intermitent blok (2, 3, 4 veya 5 atriyum atışından sadece birinin ventriküle iletilmesi gibi) veya tam blok şeklinde olabilir.

Re-entry olayı: Çeşitli ektopik atışlar, atriyum flater ve fibrilasyonu, supraventriküler taşikardi, AV nodal re–entrant taşikardi, ventrikül taşikardisi ve fibrilasyonu gibi görece sık görülen aritmi şekillerinin oluşmasında ve aksesuvar yolağı kullanan resiproklanmış taşikardi (Wolff –Parkinson–White sendromu)'nda önemli rol oynayan bir mekanizma **re–entry olayıdır.** Bu olay, esas olarak, impuls iletiminin anormal duruma geçmesi sonucu, bazı koşullarda, kalpte yayılan bir impulsun kalbin tümünün aktivasyonundan sonra sönmemesi olayıdır; böylece aynı impuls refrakter periyod geçtikten sonra atriyum veya ventrikül myokardını tekrar tekrar re–eksite etmekte devam eder; buna **"re–entrant" eksitasyon** da denilebilir. Flater, fibrilasyon ve ventriküler taşikardide iletim bozukluğu ile birlikte veya tek başına impuls üretimi bozulması da rol oynayabilir.

Anatomik olarak belirlenebilen tipteki re–entry olayının seyri, basitçe aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Lokal zedelenme, iskemi ve diğer bazı faktörler, myokard dokusu içinde belirli bir yerde, **distalinde ve proksimalinde birbiri ile birleşen, fakat lezyonlu bölgede birbirinden ayrılmış iki yolak** oluşmasına neden olur. Yolaklardan birine uyan atriyum veya ventrikül myokardında kısmi depolarizasyona uğramış bir bölge oluşmuştur. Kıs-

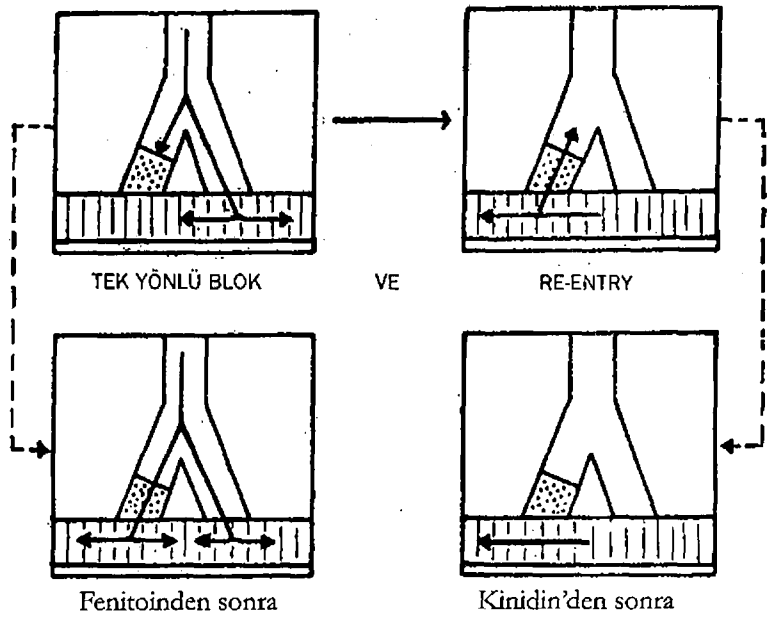


Şekil 41.3. Ventrikül myokard hücresinde **erken** ve **geç art-depolarizasyon** (afterdepolarization) ve **tetiklenmiş etkinlik** (ektopik atış) oluşmasının şematik olarak gösterilişi. Normal depolarizasyondan sonra membran potansiyelinin geçici olarak ikinci istirahat potansiyeli düzeyinde "takılı" kaldığına dikkat ediniz.

mi depolarize olmuş bölgede, normaldeki yönde impuls yayılması ileri derecede zayıflamış veya durmuştur **(tek yönlü blok).** Çünkü kalp dokusunda impuls iletim hızı; kalp hücrelerinin faz O sırasında maksimum depolarizasyon hızına (dV/dt_{maks}'a) ve aksiyon potansiyelinin amplitüdüne (boyuna) bağımlıdır. Bu değişkenler hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarının durumuna göre değişirler. Myokard iskemisi hücrede kısmi bir depolarizasyon yaptığı için sodyum kanallarının çalışmasını ve ona bağlı yukardaki iki parametreyi bozar. Tek yönlü blok oluşması nedeniyle, yayılan aksiyon potansiyeli normaldeki yolunu izleyemez ve çevreden dolaşmak suretiyle zedelenmiş bölgeye gecikmiş olarak erişir ve onu ters yönde geçerek tekrar normal myokard bölgesine gelir; bu olaya **tek yönlü blok veya ters yönlü iletim sonucu meydana gelen düzenli ("ordered") reentry olayı** denilir ve sonuçta **düzenli re-entrant aritmiler** ortaya çıkar. Bunun patojenezinde kalsiyum kanallarının bozulmasından ziyade,sodyum kanallarının bozulması rol oynadığı için bu tür aritmi üzerinde kalsiyum kanal blokörlerinin düzeltici etkinliği düşüktür.

Bu durum; normal ve zedelenmiş bölgenin konumu ve iletim hızı ile refrakter periyodun süresi arasındaki oran elverişli ise, normal atışa ilave olarak ektopik bir atışın meydana gelmesine ya da **dairesel dolanıma (circus movement)** neden olur. Dairesel dolanımın sürdürülebilmesi için "iletim hızı x refrakter periyod" değerinin, impulsun içinde dolaştığı yolun boyundan kısa olması gerekir. Bunun sonucu olarak, yayılan depolarizasyon dalgasının öncü (baş) kısmının önünde **bir uyarılabilir aralık** (excitable gap) oluşmuştur. Dolanım olayına benzeyen bir durum deniz anasının baş kısmında Mayer adlı bir araştırıcı tarafından 1908'de deneysel olarak gösterilmiştir. Daha sonra kaplumbağa atriyum veya ventrikülünden kesilen halka şeklindeki myokard dokusunda gösterilmiştir. Ayrıca göğsü açılmış anesteziye köpekte atriyum üzerinde bir bölge (örneğin vena kavaların açıldıkları deliklerin çevresi) bir pensle ezilip, ezilen bölgenin yanı elektriksel olarak uyarılırsa deneysel olarak atriyum fibrilasyonu meydana getirebilir; bu manipülasyonun fibrilasyon olayını, dairesel dolanıma neden olarak oluşturması olasıdır. Konjenital bir hastalık olan **Wolff-Parkinson-White sendromunda** bu tip re-entry oluşur. Bu hastalıkta atriyumdan ventriküle impuls ulaşımı normal AV sistem üzerinden yavaş olarak ve aksesuvar (anormal) yolak üzerinde hızlı olarak meydana gelir.

Klinik koşullarda meydana gelen **re-entry'nin ikinci tipinde anatomik bir zemin ve uyarılabilir aralık yoktur.** Buna fonksiyonel olarak belirlenen veya **rastgele (random) veya düzensiz re-entry** denilir. Düzenli (birinci) tipte, impuls görece belirli ve sabit bir yol üzerinde dolandığı halde, rastgele tipteki re-entry'de impuls çok sayıda düzensiz yollar üzerinde dolanır ve yol sürekli olarak değişir; böylece öngörülemez ve **"kaotik" bir iletim kalı-**



Şekil 41.4. Purkinje lifi ile ventrikül myokard hücresi arasında oluşan re-entry olayının şematik olarak gösterilişi ve ilaçlardan sonra tek yönlü blok ile ters yönlü iletimde meydana gelen değişmeler.

bı söz konusudur. Bu kalıbın meydana gelmesinde, myokard iskemisine bağlı olarak hücrelerin aksiyon potansiyeli süresinin değişmesinin yani (elektriksel "alternans"ın) ve dolayısıyla refrakter periyodun devamlı ve düzensiz bir şekilde değişmesinin (aksiyon potansiyellerinin üniformitesinin bozulmasının) katkısı vardır. Elektriksel alternans ve ona bağlı rastgele re–entry oluşmasında hücrelerin kalsiyum akımlarının amplitüdünün düzensizliğinin rol oynadığı bulunmuştur. Bu nedenle bu tür aritmiler **kalsiyum kanal blokörlerine genellikle iyi yanıt verirler.**

Atriyum ve ventrikül fibrilasyonunundan, sıklıkla, rastgele re–entry sorumludur. Düzenli re–entry ise fibrilasyonlar dışında kalan bazı aritmilerin oluşmasında rol oynar.

Yukarıdaki iki re-entry tipinin belirtilen farklarına karşın, re–entry'nin ve ona bağlı taşiaritmilerin ortaya çıkabilmesi için patolojik durumun myokardda oluşturması gereken **temel koşullar** aynıdır. **Bu koşulların başlıcaları** aşağıdaki şekilde özetlenebilir: (i) İmpuls iletiminin normal yolak üzerinden yayılmasının **anatomik bir engel** tarafından (iskemik doku, nedbe dokusu veya fibrotik doku gibi) bloke edilmiş olması (bu durum özellikle, düzenli re–entry gelişmesinde rol oynar). (ii) İmpulsun **alternatif bir yolak** üzerinden ve yavaşlamış olarak yayılmaya başlaması. (iii) Blokun ötesindeki dokunun **gecikmiş olarak aktivasyonu.** (iv) Blokun proksimalinde bulunan dokunun re–eksitasyonu. (v) Belirli bir myokard bölgesinde birbirine komşu myokard liflerindeki aksiyon potansiyeli devam süresinin ve dolayısıyla refrakter periyodun sürekli değişmesi **(elektriksel alternans** denilen bu olay, yukarıda açıklandığı gibi, özellikle, fonksiyonel olarak tanımlanmış rastgele re–entry'nin oluşmasında rol oynar). (vi) Kalp kasının genelinde **anizotropik özellik** göstermesi (lifin myokard sinsisyumundaki yönüne göre uzunluğuna ve enine iletim hızının değişmesi).

Örnek: Bu koşulların oluşturulmasında **iletim hızı yavaşlamasının ve refrakter periyod kısalmasının önemi,** şu örnekle belirtilebilir. Normal durumda iletimin ventrikülde ortalama hızı 2 m/san kadar ve Purkinje lifleri ile myokard liflerinin aksiyon potansiyelinin veya efektif refrakter periyodunun süresi 0.4 san kadardır. Bu süre içinde impuls 2 x 0.4 = 0.8 m yol alır; başka bir deyişle 80 cm uzunluğunda bir yolak eksite durumda kalır. Re–entry olabilmesi için impulsun 80 cm'den daha uzun, **bir halka şeklindeki yolak** üzerinde dolanması gerekir. Doğaldır ki kalbin anatomisi böyle bir yolağın oluşmasına elverişli değildir. Buna karşılık Purkinje lifi–ventrikül myokard lifi şebekesinde patolojik bozukluk sonucu iletim hızı 0.025 m/san düzeyine ve aksiyon potansiyeli süresi 0.2 san'ye düşmüşse eksite durumdaki segmentin boyu 0.025 x 0.2 = 0.005 m (5 mm) olacaktır. Dairesel dolanıma olanak veren 5 mm'den fazla uzunlukta halka şeklindeki bir yolağın sözkonusu sistemde ortaya çıkması daima mümkündür. Sözkonusu parametrelerin daha da azalması sonucu, re–entry "mikro" düzeyde de oluşabilir. Patolojik olayların iletim hızını yavaşlatmasının önemli bir nedeni, daha önce belirtilen art–depolarizasyona bağlı taşiaritmilerin oluşmasında da rol oynayan, myokard hücresinin istirahat potansiyelinin küçülmesi (yaklaşık —60 mV'ın üstüne çıkması yani sıfıra daha yaklaşması) olayıdır. Şöyle ki kural olarak bir **impulsun iletim hızı,** onun oluşturduğu depolarizasyonun (içe yönelik sodyum akımının) büyüklüğüne ve doruğa erişme hızına (maksimum dV/dt'ye) bağlıdır; bu parametreler de eksitabl hücrenin **istirahat membran potansiyelinin büyüklüğü (negatifliği)** ile doğru orantılıdır. İstirahat membran potansiyelinin azaldığı (daha az negatifleştiği) durumlarda oluşan düşük ve yavaşlamış voltajlı aksiyon potansiyellerinin iletimi yavaş olur; bu tür potansiyeller kolayca bloke edilebilirler.

İlaçlar tarafından re–entry'nin ve dolayısıyla ona bağlı aritminin ortadan kaldırılması: Bu, aşağıdaki temel etkiler sayesinde gerçekleştirilebilir:

(i) Aksiyon potansiyeli süresinin ve/veya refrakter periyodun uzatılması.

(ii) İletimin hızlandırılması: Bu, hücreyi normal istirahat potansiyeli düzeyine kadar hiperpolarize etmek ve böylece daha hızlı ve daha büyük sodyum akımının ortaya çıkmasına olanak vermek suretiyle yapılır. Aksiyon potansiyelinin faz 0'ı ne kadar yüksek ve fırlamanın maksimum hızı (dV/dtmaks) ne kadar büyük olursa impulsun yayılma hızı o kadar fazla olur. Hücrede hiperpolarizasyonun artırılmasının ve bundan önceki şıkta belirtilen refrakter periyodu uzatmanın bir yolu, dışa yönelik potasyum akımlarının güçlendirilmesidir. Fırlama fazının güçlendirilmesi tek yönlü blokun kalkmasına da yol açar. Lidokain ve fenitoin'in antiaritmik tesirlerini kısmen bu şekilde yaptıkları ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır.

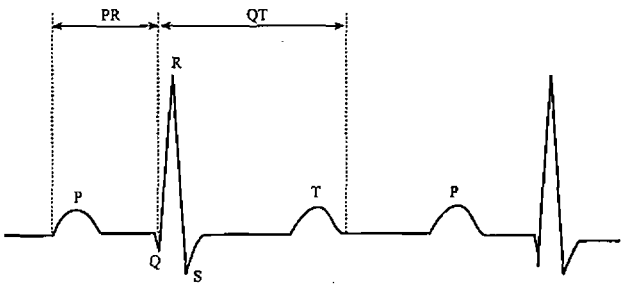
(iii) Komşu myokard ve Purkinje liflerinin farklı zamanlarda depolarize ve repolarize olmalarının engellenmesi.

(iv) Kalsiyum kanallarının lezyonlu bölgede ters yönlü iletimi durduracak derecede bloke edilmesi: Verapamil, diltiazem ile kinidin ve benzeri ilaçların kısmen bu şekilde antiaritmik etki yaptığı sanılmaktadır.

Re–entry olayı sonucu oluşan ventriküler ekstrasistol veya taşikardiyi, kinidin, prokainamidin ve benzeri sınıf I ilaçların tek (ters) yönlü iletimi bloke etmek suretiyle geçirdikleri kabul edilmektedir.

Atriyum ve ventrikül myokard hücrelerinin elektriksel aktivitesinin EKG'ye yansıması

Klinikte kalbin elektriksel aktivitesi elektrokardiyogram (EKG) şeklinde, vücudun belirli noktalarına yerleştirilen elektrodlar aracılığı ile elektrokardiyografi aygıtı kullanılarak toplam elektriksel aktivite olarak değerlendirilir. EKG çizgisinin belirli kısımları, myokardın senkron olarak kasılan belirli bölgelerindeki binlerce myokard hücresinin her birinin oluşturduğu bireysel aksiyon potansiyellerinin birbiri üzerine binmesi ile oluşur. Aritmilerin tanısı antiaritmik ilaçların kullanılmasında hastanın EKG'sinin değerlendirilmesi önemli yer tutar. EKG çizgisi esas olarak 3 dalga (P dalgası, QRS kompleksi ve T dalgası), iki interval (ara) (PR ve QT intervalleri) ve bir segmentten (ST segmenti) oluşur (Şekil 41.5). P dalgası atriyumların depolarizasyonunu temsil eder. Q, R ve S dalgalarından oluşan



Şekil 41.5. Elektrokardiyogramın dalgaları, intervalleri (aralıkları) ve segmenti.

QRS kompleksi ventrikülün depolarizasyonunu (ventrikül aksiyon potansiyelinin faz 0, 1 ve 2'sini) ve T dalgası ventrikülün repolarizasyonunu (faz 3'ü) yansıtır. Atriyumun repolarizasyonu QRS kompleksi tarafından kapatıldığından EKG'de seçilmez. PR intervali P dalgasının (atriyum depolarizasyonunun başlangıcından Q dalgasının (ventrikül depolarizasyonunun) başlangıcına kadar sürer. Bu kısım atriyoventriküler iletimin hızına göre kısalabilir veya uzayabilir. QT intervali Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süreyi temsil eder. Böylece ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu toplam olarak yansıtır. ST segmenti, S dalgasının sonundan T dalgasının başlangıcına kadar olan süreyi gösterir. Bundan dolayı S dalgası ventriküllerin depolarize kaldığı süreyi (ventrikül hücresi aksiyon potansiyelinin faz 2'si veya plato) gösterir.

Antiaritmiklerin EKG üzerindeki etkileri

EKG kayıtları, atriyum ve ventrikül myokard hücrelerinin individüel aksiyon potansiyellerinin elektrodların kalbi görüş açısına göre değişen toplamını temsil eder. Taşiaritmi tedavisinde kullanılan ilaçlar, myokard ve Purkinje hücrelerinin individüel aksiyon potansiyellerinin belirli fazlarını, A–V iletimi ve ventrikül–içi iletimi değiştirmelerinden dolayı EKG'de bunlara uyan dalga ve segmentlerde de değişmeye yol açarlar. Her bir sınıf ilacın ve sınıf I'in

TABLO 41.1. Taşiaritmilerin tedavisinde kullanılan antiaritmik ilaçların Harrison (1983) ve Vaughan Williams (1984)'e göre sınıflandırılması[1]

Etki mekanizması	Temel etkileri	İlaç örnekleri
Sınıf I (Sodyum kanal blokörleri)		
IA. Orta veya belirgin derecede Na^+ kanal blokajı, birçok K^+ kanalı türünün bolkajı sonucu refrakter periyodun uzaması.	AP'nin faz 0'ını orta derecede deprese eder, repolarizasyonu yavaşlatır (QT'yi uzatır), iletimi orta derecede yavaşlatır.	Kinidin Prokainamid Dizopiramid
IB. Hafif veya orta derecede Na^+ kanalı blokajı, genellikle K+ kanallarının bloke etmediklerinden refrakter periyodun pek değişmemesi	AP'nin faz 0'ına hafif etkilidir. repolarizasyonu kısaltır, fibrilasyon eşiğini yükseltir, iskemik dokudaki iletimi oldukça selektif deprese eder, normal dokudaki iletime etkisi zayıftır, refrakter periyodu değiştirmez veya kısaltır	Lidokain Fenitoin Meksiletin Tokainid
IC. Belirgin Na^+ kanalı blokajı, dışa–yönelik doğrultucu K^+ kanallarının bloke edilmesine bağlı refrakter periyod uzaması	AP'nin faz 0'ını en fazla deprese eder, AP'nin süresine ve repolarizasyona etkisi zayıftır, gerek A–V ve gerekse ventrikül–içi iletimi fazla yavaşlatır	Flekainid Enkainid Propafenon
Sınıf II (Beta–adrenerjik reseptör blokörleri)		
Adrenerjik tonusun azaltılması ve bunun sonucu kalsiyum kanalının açılmasının indirekt inhibisyonu	Sinoatrial düğümde ve Purkinije lifinde otomatiseyi baskılar. A–V düğümde refrakter periyodu uzatır, myokard art–depolarizasyonunu genellikle azaltır, propranolol ve asebutolol kinidin–benzeri etki yapar	Propranolol Metoprolol Atenolol Esmolol Timolol Asebutolol
Sınıf III (Potasyum kanal blokörleri)		
Belirgin K^+ kanalı blokajı sonucu repolarizasyonun gecikmesi ve refrakter periyodun uzaması, hafif Ca^{2+} kanalı blokajı	Yüksek antifibrilatuvar etki, geç art–depolarizasyonun baskılanması, QT–uzaması	Amiodaron, dronedaron, sotalol, bretilyum, dofetilid, ibutilid
Sınıf IV (Kalsiyum kanal blokörleri)		
Direkt Ca^{2+} kanalı blokajı sonucu sinoatriyal düğüm temposunun ve A–V iletimin inhibisyonu	Geç art–depolarizasyonun inhibisyonu A–V düğümde refrakter periyodun uzaması, supraventriküler aritmilerin geçirilmesi	Verapamil Diltiazem

1. Bazı kaynaklarda yazılı sınıflandırmada sınıf V de vardır ve kalp glikozidlerini kapsar. AP: aksiyon potansiyeli.

alt-sınıflarının EKG'de yaptıkları değişmeler Tablo 41.3'te gösterilmiştir.

Antiaritmik ilaçların sınıflandırılması

Antiaritmik ilaçlar kullanılış yerlerine göre taşiaritmilere karşı kullanılanlar ve bradiaritmilere karşı kullanılanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılabilirler.

Antiaritmik ilaçların büyük kısmını oluşturan **taşiaritmilere karşı kullanılan ilaçlar** kalp hücrelerinin elektrofizyolojisi üzerindeki etkilerine göre **4 sınıfa ayrılırlar** (Tablo 46.1). Vaughan Williams adlı araştırıcı tarafından ortaya atılan bu sınıflandırma deney hayvanlarının, in vitro veya in vivo olarak incelenen kalplerinde elde edilen bulgulara göre yapılmıştır. Bu deneylerde genellikle normal kalp dokusu kullanılmıştır; iskemik veya diğer anormal koşullar altındaki myokardda, ilaç etkisinin normal myokarddakinden farklı olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle aynı sınıftan olan ilaçlar arasında klinikteki etkinlik spektrumu bakımından önemli farklar bulunabilmektedir. Aynı nedenle, taşiaritmilere karşı kullanılan ilaçların sözkonusu sınıflandırılmalarının, **onların klinik kullanılışını öngörme bakımından genellikle fazla önemi yoktur.** Sınıf I ilaçlar konusunda daha sonra meydana gelen gelişmeler sonucu bu sınıfı üç alt–gruba ayırmak gereği doğmuştur (Ia, Ib ve Ic alt–grupları). Bu sınıfların ve alt-sınıfların kalbin elektrofizyolojisi üzerindeki temel etkileri Tablo 41.2'de ve elektrokardiyogram üzerindeki etkileri Tablo 41.3'te gösterilmiştir.

Bu sınıflandırmaya girmeyen ve tedavi amacıyla sadece paroksismal supraventriküler taşikardinin sinus ritmine çabuk döndürülmesi için kullanılan **adenozin**'e ileride değinilmiştir.

I. Taşiaritmilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Taşiaritmilerin tedavisinde kullanılan ilaçların 4 sınıfının ve sınıf I'in alt-sınıflarının temel etkileri ve etki mekanizmaları Tablo 41.1'de özet olarak belirtilmiştir.

Kalbin çeşitli bölgelerinde impuls üretimini ve iletimini bloke ettiklerinden i.v. yoldan kullanımlarının EKG kontrolu altında ve hastaned yapılması tavsiye edilir.

SINIF I ANTİARİTMİK İLAÇLAR

Sınıf I ilaçlar'ın ayırtettirici özellikleri kalp hücrelerinde faz 0 sırasında hücreye Na^+ girişini yavaşlatmaları ve böylece faz 0'ın maksimum hızını (dV/dt_{maks}) ve doruk düzeyini ("overshoot"u) düşürüp aksiyon potansiyeli amplitüdünü azalmalarıdır. Buna ilave olarak; bu ilaçların etkisi altında repolarizasyonun daha uzun süre devam etmesi gerektiği için, hızlı yanıt veren kalp hücrelerinin efektif refrakter periyodu uzar. Sınıf I ilaçlar, sinoatriyal düğüm

TABLO 41.2

Antiaritmik ilaç gruplarının temel elektrofizyolojik etkileri[1]

İlaç sınıfı	APD[2]	dV/dt ve iletim hızı	Kullanıma-bağımlılık[3]	ERP[4]	ERP/APD	Sinus düğümü otomatisitesi	Faz 4 depolarizasyon hızı	VFT[5]	MSA[6]
IA	↑↑	↓↓	Orta	↑↑	↑	0	↓	↑	+
IB	↓	↓	Hızlı	↓	↑	0	↓	↑	+
IC	↑ veya ↓	↓↓↓	Yavaş	↑	↑	0 veya ↓	↓	↑	+
II	↓	0 veya ↓	VY[7]	0 veya ↓	↑	↓	↓	↑	+
III	↑↑	0 veya ↓	Orta	↑↑	↑	↓	↓	VY[7]	0

↑Artmış, ↑↑ Görece fazla artmış, ↓ Azalmış, ↓↓ Görece fazla azalmış, ↓↓↓ İleri derecede azalmış

1. Naccarelli ve diğ., 1988'den alınmıştır, 2. APD: Aksiyon potansiyelinin devam süresi, 3. Deyimin anlamı için 61. Konuya bakınız, 4. ERP: Efektif refrakter periyod, 5. VFT: Ventriküler fibrilasyon eşiği; 6. MSA: Membran stabilize edici etkinlik, 7. VY: Veri yok

TABLO 41.3[1]

Antiaritmik ilaçların elektrokardiyogram üzerindeki etkileri

Sınıf	PR	QRS	QT_C[2]	J[3]–T
IA	↑	↑	↑↑	↑↑
IB	0	0	0 veya ↓	0 veya ↑
IC	↑↑	↑↑	↑	0
II	↑	0	0 veya ↓	0
III[4]	↑	↑	↑↑	↑↑
IV	↑	0	0	0

↑: Uzar, ↑↑: Görece fazla uzar, ↓: Kısalır, ↓↓ Görece fazla kısalır, 0: Etkisiz.

1. Naccarelli ve diğ., 1988'den alınmıştır, 2. Kalbin atış hızına göre, özel formülü kullanılarak düzeltilmiş ("corrected") QT mesafesi, 3. QRS kompleksinin sonundaki S dalgasının ST segmentine kavuştuğu noktayı (kavşak, junction) ifade eder. 4. Sadece amiodaron ve olasılıkla dronedaron için geçerlidir.

ve diğer nodal hücreler gibi yavaş yanıt veren ve Na^+'dan ziyade Ca^{2+} aracılığı ile depolarize olan hücrelerin otomatisitesine pek dokunmadan, **hızlı yapılardan kaynaklanan anormal otomatisiteyi selektif olarak baskılarlar (suprese ederler).** Ayrıca, yayılan aksiyon potansiyeli oluşması için faz 0'daki depolarizasyon hızının minimum bir düzeyi geçmesi gerektiğinden; bu grup ilaçlar, anormal otomatisiteyi deprese etmese bile onun çevreye yayılmasını bloke ederler. **"Re-entry"ye bağlı bir ektopik atış** sözkonusu ise, kısmen-depolarize olmuş bölgede zaten yavaşlamış olan iletimi daha da yavaşlatarak, tek yönlü bloku, iki yönlü bloka dönüştürürler ve böylece re-entry'yi ortadan kaldırırlar.

Sınıf I ilaçların diğer bir ortak özellikleri, yukarıda belirtilen ve klinik antiaritmik etkinliğe yol açan temel elektrofizyolojik etkileri meydana getiren terapötik dozdan daha yüksek dozlarda, sinirler üzerinde lokal anestezik etki yapmaları ve ayrıca myokardın kontraktil gücünü deprese etmeleridir. Bu grup ilaçların prototipi ve en eskiden beri kullanılan üyesi kinidindir. Hepsi yukarıda belirtilen temel özellikleri göstermekle beraber, **ikincil nitelikteki bazı etkilerine** dayanarak **sınıf Ia, Ib ve Ic alt-gruplarına ayrılırlar** (Tablo 41.1).

Morizisin adlı bir fenotiazin türevi ilaç bu sınıfa aittir, fakat belirli bir alt-gruba konamaz.

A. Ia ALT – GRUBU

Kinidin

Antimalaryal bir ilaç olan kinin'in dekstro izomeridir. Kinidin'in antimalaryal ve antipiretik etkisi kinin'inkine göre zayıfdır. Kinin'in de antiaritmik etkisi mevcuttur; fakat kinidin'inki kadar güçlü değildir. Kinidin, kinin gibi kınakına ağacının kabuklarından elde edilen bir alkaloiddir. Kinidin, kalp üzerine olan etkisinin daha güçlü olması nedeniyle, kinidinden daha toksik bir ilaçtır. Kinidinin genellikle sülfat, glükonat ve poligalaktüronat tuzları kullanılır; bunların baz kinidin içeriği sırasıyla % 83, % 62 ve % 80'dir.

Elektrofizyolojik etkileri: Kinidin, otomatisite özelliğine sahip hücrelerde, olasılıkla taban sodyum akımını azaltmak suretiyle, diyastolik depolarizasyon hızını azaltır. Bu etkisi sinoatriyal düğüm hücrelerinde, Purkinje liflerindekine oranla daha zayıftır. İstirahat potansiyeli düzeyini etkilemez, fakat eşik potansiyeli yükseltir ve böylece eksitabiliteyi azaltır. Bu nedenlerle kinidin **negatif kronotrop etki yapar.** Ancak **antikolinerjik nitelikteki dolaylı etkisi** nedeniyle sinoatriyal düğüm üzerindeki vagal tonusu azaltır; bu etki direkt etkisine göre ters yönde çalışır.

Kinidin hızlı sodyum akımını taşıyan kanalları kısmen bloke eder, faz 0'ın hızını belirgin şekilde düşürür ve bu fazın sonunda membran potansiyelinin eriştiği düzeyi alçaltır. Bu özellik kinidin ve benzeri lokal anestezik ilaçlar için karakteristiktir. Faz 0 ile ilgili bu dolaysız etkiler nedeniyle kinidin kalpte **impuls iletim hızını düşürür.**

Myokard hücrelerindeki repolarizasyonu (faz 3)'ü uzatarak **aksiyon potansiyeli süresini** ve QT_C (hıza göre düzeltilmiş QT) **mesafesini** diğer Ia alt-grubu ilaçlar gibi uzatır. Bu nedenle kinidin ve benzeri ilaçların tehlikeli bir ventriküler aritmi türü olan **torsades de pointes** adı verilen polimorfik ventriküler taşikardi yapma özelliği vardır; bu bakımdan sınıf III ilaçlara benzerler. Efektif refrakter periyodu, bu uzamadan beklenenden fazla uzatır.

Re-entry olayını, ters yönlü iletimi bloke etmek suretiyle, durdurabilir. Bu etkisi nedeniyle atriyum ve ventrikül fibrilasyonunu ortadan kaldırabilir **(antifibrilatuvar etki).** Refrakter periyodu uzatması, dairesel dolanımı durdurmaya yönelik bir etkidir. Vagal tonus ve kolinerjik ilaçlar, atriyum myokardında refrakter periyodu kısaltarak, fibrilasyonu pekiştirici etki yaparlar; kinidin ise antikolinerjik etkisiyle refrakter periyod üzerindeki dolaysız etkisini pekiştirir; fakat aynı zamanda impuls iletimini yavaşlatması, atriyumda dairesel dolanımın durdurulmasını engelleyici bir faktör sayılır.

Diğer etkiler: Kinidin yüksek dozda verildiğinde, sinoatriyal düğümdeki direkt etkisi genellikle antikolinerjik etkisine üstün gelir ve **bradikardi** ortaya çıkar. Ufak dozlarda ise bunun aksi olur ve kinidinden sonra taşikardi gelişir. Kinidin'in etkisi altındaki kalpte, vagal stimülasyonun **veya dışardan verilen kolinerjik ilaçların atış hızını yavaşlatıcı tesirleri** oluşmaz.

Sinoatriyal düğümden kalkan impulsun atriyum kasındaki iletim hızı, kinidin'in gerek direkt ve gerekse antikolinerjik etkisi nedeniyle, azaltılır. Atriyoventriküler düğümde ise, yavaşlatıcı direkt etki antikolinerjik etkiden beklenen iletim hızı artmasını kısmen antagonize edebilir. Atriyum flater ve fibrilasyonunda, A–V düğümde antikolinerjik etki egemen duruma geçerse blok oranı azalır ve ventrikül atış sayısında tehlikeli artmalar meydana gelebilir.

Kinidin'in zayıf **α-adrenerjik reseptör bloke edici etkisi** vardır. Bunun hipotansiyon oluşmasında katkısı vardır. Kinidin bu nedenle refleks olarak kalpteki sempatik etkinliği artırabilir.

EKG'de kinidin etkisi altında PR intervali, QRS kompleksi ve QT intervali biraz uzar. QRS kompleksi üzerindeki etkisi verilen doza yakından bağımlıdır ve kinidin dozunun etkinliğinin izlenmesinde işe yarar. ST segmenti üzerinde kalp glikozidlerinin aksine, belirgin bir etkisi yoktur.

Farmakokinetik özellikleri: Kinidin sülfat mide-barsak kanalından çabuk, fakat değişken bir derecede absorbe edilir; karaciğerden geçerken **ilk-geçiş eliminasyonuna uğrar;** ortalama biyoyararlanımı % 70 kadardır ve bireylerarası değişkenlik nedeniyle % 45 ile % 100 arasında oynadığı bulunmuştur. Ağız yolundan alındığında kan düzeyi 1–2 saat içinde maksimuma çıkar ve 6–8 saat içinde etkisi geçer. Glukonat tuzunun absorpsiyonu daha yavaş olur ve ağızdan verildiğinde kan düzeyi 3–4 saatte maksimuma çıkar. Plazmada % 80–90 oranında albümine ve α_1-asid glikoproteine bağlanır. Kinidin'in eliminasyonu esas olarak, **karaciğerde metabolize edilmek suretiyle olur;** orada kısmen 3-hidroksikinidin'e dönüşür. Bu, kinidin kadar etkili bir metabolittir. Kinidin karaciğerde esas olarak CYP3A4 enzimi tarafından yıkılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 6 saat kadardır.

Kinidinin farmakokinetiği ve digoksinle etkileşmesi hakkında ilave bilgi Kitabın 11. Baskısından alınabilir (bkz. s.425).

Kullanılış: Kinidin mutad olarak sülfat veya poligalaktüronat tuzu şeklinde ağız yolundan verilir. Glükonat tuzunun solüsyonu i.m. ve i.v. uygulanabilir. Atriyum flateri, fibrilasyonu, ekstrasistolleri, supraventriküler taşikardi ve ventriküler taşikardi hallerinde kullanılır. **Geniş spektrumlu bir antiaritmik** olarak kabul edilebilir. Ventriküler aritmilerde, lidokain, meksiletin, amiodaron ve prokainamid, kinidine tercih edilir. Kinidin ve Ia alt–grubu diğer ilaçlar, prematür ventriküler atış ve süreksiz (non–sustained) ventriküler taşikardi olgularının % 60–65 kadarında aritmiyi düzeltebilirler; sürekli ventriküler taşikardi veya ventrikül fibrilasyonunda ise olguların ancak % 20 kadarında baskılama (supresyon) sağlarlar.

Ayrıca, ventriküler aritmilerin kontraşokla yapılan elektriksel konversiyonu, günümüzde en iyi antiaritmik tedavi yöntemini teşkil etmekte olup, kinidin'in değerini azaltmıştır. Fakat elektriksel konversiyonun yaptığı düzelmeyi sürdürmek ve aritmilerin yeniden oluşumunu önlemek için kinidin kullanılması gerekir.

Tedaviye mutad olarak ağızdan 0.2–0.3 g dozunda vermek suretiyle başlanır. Bazıları, hastanın duyarlığını kontrol için bir gün önce 0.2 g'lık tek deneme dozu verilmesini tavsiye ederler. Doz intervali kasten kısa tutulur ve ilacın vücutta birikerek etkili plazma düzeyine erişmesi temin edilir. Yukarıda belirtilen doz 3–4 saat ara ile tekrarlanır. Günlük mutad dozu sülfat tuzu üzerinden 1.2–1.6 g'dır ve 3–4 kezde verilir; rötar şekli ise günde 2 kezde verilir. Genellikle günde 2 g'lık total doz sınırı geçilmemelidir. Hastayı EKG ile kontrol altında tutmak olanağı varsa 4 g'a kadar çıkılabilir. Günde 2 g dozunda beşgün süre ile verilebilir. Aritmi kaybolup normal sinus ritmi geri geldikten sonra, günde 3–4 kez 0.2–0.3 g dozunda verilerek baskılayıcı etki idame ettirilir.

Kinidin'in etkili olabilmesi için plazmada 4–8 μg/ml konsantrasyonuna erişmesi gerekmektedir. Atriyum fibrilasyonunun oral yolla tedavisi için, yukarıda belirtilenden farklı kür şemaları da kullanılmaktadır. Kinidin, acil durumlarda 10 ml'de 0.8 gram kinidin glukonat içeren injeksiyonluk solüsyonlardan 5–10 ml i.m. uygulanarak kullanılabilir (injeksiyonluk şekli halen Türkiyede pazarlanmamıştır). Kinidin tuzlarının (sülfat, laktat veya glukonat) solüsyonu bazen yavaş olarak i.v. verilirse de bu, tehlikeli ve çok ihtiyatlı olmayı gerektiren bir yöntemdir. İntravenöz injeksiyon mutlaka EKG ve kan basıncı kontrolu altında yapılmalıdır. İnjeksiyon hızı glukonat tuzu üzerinden 0.5 mg/kg/dakika'yı ve total doz 10 mg/kg'ı geçmemelidir.

Yan tesirleri: Kinidin yan tesirleri oldukça fazla olan bir ilaçtır. Bazı incelemelerde kinidin verilen hastaların, başlangıçta % 30 kadarında yan tesir oluştuğu saptanmıştır. Sıklıkla bulantı, kusma, diyare ve karın krampı yapar. Uzun süren kinidin tedavisi alerjik trombositopenik purpuraya neden olur. Bu reaksiyonu gösterenlerde, ortamda kinidin bulunduğu zaman trombosit agregasyonu yapan antikorların plazmada bulunduğu gösterilmiştir; agregasyona uğrayan trombositler kolayca parçalanırlar. Yüksek dozlarda alındığında **çinkonizm yapar** (bkz. 31. Konu). Özellikle i.v. verildiğinde, astmatik reaksiyon, hipotansiyon ve dolaşım kolapsı yapabilir. Atriyum fibrilasyonu kinidinle ortadan kaldırılınca, kasılmaya başlayan atriyumların çeperinde taze trombuslar kopar ve emboliye neden olabilirler. Kinidin, atriyum flater ve fibrilasyonunda A–V düğüme etkisiyle yukarda belirtilen paradoksik taşikardiye (ventrikülde) neden olabilir. Bunu önlemek için belirtilen hastalık hallerinde kinidin kürüne başlamadan önce dijitalleme yapılır ve böylece A–V düğümdeki iletim baskı altına alınır. Ancak son zamanlarda gözlenen ve yukarıda belirtilen digoksin–kinidin etkileşmesi nedeniyle, bu şekilde bir kombinasyonun dikkatli uygulanması gerekir. Kinidin digoksin'in etkisini potansiyalize edeceğinden, supraventriküler taşiaritmiyi düzeltirken, onun yerine digoksin'e bağlı gerçek bir ventriküler taşikardi meydana gelmesi olasılığı vardır.

Kinidin ve diğer Ia alt–grubu antiaritmik ilaçlar myokard hücrelerinin repolarizasyonunu yavaşlattıkları için QT mesafesini uzatırlar. Repolarizasyonun ve buna bağlı olarak aksiyon potansiyeli süresinin uzaması bütün hücrelerde aynı derecede olmaz, değişken derecede olur; sonuçta refrakter periyodda, belirgin fakat yerine göre değişen derecede uzama (mekansal dispersiyon) olur. Bu ortam, "re–entry" olayının ortaya çıkmasını kolaylaştırır ve sonuçta **polimorfik ventrikül taşikardisi** meydana gelir. İlaçların repolarizasyonu uzatması sonucu meydana gelen bu tür ventrikül taşikardi ve fibrilasyonuna fransızca bir deyimle **"torsade de pointes"** adı verilir. Bu tür aritmi kendiliğinden geçen kısa epizodlar halinde olabileceği gibi bazen uzayabilir ve senkopa yol açabilir; ayrıca ventrikül fibrilasyonuna dönüşebilir. **Hipokalemi ve bradiaritmiler,** "torsades" gelişmesi riskini artırır. Sözkonusu durum eskiden beri **kinidin senkopu** diye bilinen olayın nedenlerinden birini teşkil eder. "Torsade de pointes" sotalol ile % 5–10 oranında görülür. Bu durum, QT intervalini uzatan diğer ilaçlar olan dizopiramid, prokainamid ve daha seyrek olarak amiodaron alanlarda da gelişir. Kalpteki $İ_K$ tipi potasyum kanallarındaki genetik bozukluğa bağlı konjenital repolarizasyon bozukluğu (uzun-QT sendromu) bulunan kimseler bu tür aritmi oluşması için yatkınlık gösterirler. Tedavisi için amiodaron kullanılabilir. Bu yan tesirin kinidin alan hastaların % 1–8'inde oluştuğu bildirilmiştir.

Kinidin, atriyoventriküler tam blok hallerinde,hasta sinus sendromunda ve trombositopenik purpura öyküsü olanlarda kesin olarak kontrindikedir. Kısmi A–V blok hallerinde kinidin kullanmak gerekirse dikkatli olunmalıdır.

Prokainamid

Prokainamid'in **kalpteki çeşitli hücrelerin elektrofizyolojik özellikleri üzerine olan etkisi aynı kinidin'inkiler gibidir.** Diğer özelliklerine Kitabın 8. ve 11. Baskıların 1. Cildinde değinilmiştir (bk. 509).

Dizopiramid

Farmakolojik etki profili yönünden kinidin ve prokainamid'e benzer. Normal myokard hücrelerinde **aksiyon potansiyelinin fırlama hızını azaltır, aksiyon potansiyelinin süresini ve refrakter periyodu uzatır.** Bu uzama ventrikül kasında fazla belirgindir. Otomatisite özelliğine sahip hücrelerde **diyastolik spontan depolarizasyonun hızını yavaşlatır;** bu etkisi terapötik konsantrasyonlarda sinoatriyal düğümde belirgin değildir.

A–V düğümde iletimi direkt etkisiyle yavaşlatır, fakat oldukça güçlü olan antikolinerjik etkisi bu direkt etkiyi antagonize eder; bu nedenle dizopiramid net etki olarak A–V iletimde önemli bir değişme yapmaz. Terapötik dozlarda EKG'de PR ve QT mesafelerinde veya QRS süresinde belirgin bir uzama yapmaz. Belirgin derecede negatif inotrop etkisi vardır. İntravenöz yoldan verildiğinde daha belirgin olmak üzere myokard kontraktilitesinin depresyonuna bağlı olarak kalp debisini düşürür ve hipotansiyon yapar. Konjestif kalp yetmezliği geçirmiş olan hastaların % 50'ye yakınında dizopiramid tedavisinin yetmezliğin nüksetmesine neden olduğu görülmüştür.

Dizopiramid mide–barsak kanalından hızlı bir şekilde tama yakın bir oranda absorbe edilir. Verilen dozun büyük bir kısmı değişmeksizin böbreklerden itrah suretiyle elimine edilir; böbrek yetmezliği olanlarda dozu azaltılmalıdır. Kısmen karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir ve karaciğer yetmezliği halinde de dozunun azaltılması gerekir. Normal deneklerde eliminasyon yarılanma ömrü 5–8 saat kadardır.

Dizopiramid ağız yolundan önce 200–300 mg'lık yükleme dozunda verilir ve sonra 6 saatte bir 100–200 mg verilerek etkisi idame ettirilir. İntravenöz yoldan 2 mg/kg (150 mg'ı geçmemek koşuluyla) 5–10 dakika süre ile yavaş injekte edilebilir; fakat bu yoldan verilişinin riskli olduğu hatırda tutulmalıdır. Türkiyede injeksiyonluk preparatı pazarlanmış olan tek sınıf I ilaçtır.

Dizopiramid ventriküler ektopik atışların ve ventrikül taşikardisinin önlenmesi için ağız yolundan ve tedavisi için i.v. yoldan kullanılır.Bu indikasyonda kinidin kadar etkindir; ona üstünlüğü daha az yan tesire neden olmasıdır. Myokard infarktusu sırasında oluşan, özellikle lidokaine yanıt vermeyen ventriküler aritmilerin tedavisinde yararlı olur. Supraventriküler taşikardiye karşı kullanılabilir; fakat atriyum kaynaklı ektopik atışlara, flater ve fibrilasyona karşı etkinliği daha zayıftır.

Yan tesirleri: Dizopiramidin oldukça güçlü antikolinerjik etkisi vardır; atropin–benzeri yan tesirler oluşturur. Hipotansiyon, kalp bloku ve taşiaritmilere neden olabilir. Eğilimi olan hastalarda görece sık konjestif kalp yetmezliği oluşturur. Böyle hastalarda dizopiramid kullanmak gerekli ise önceden hastaya dijital ve diüretik verilmesi uygun olur.

Kardiyojenik şoku veya ikinci ya da üçüncü derece bloku olan hastalarda dizopiramid kullanılmamalıdır. Beta–blokör ilaçlar dizopiramidin negatif inotrop etkisini artırırlar; bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

EKG'de QRS kompleksinin % 25'ten fazla genişlemesi veya QT intervalinin uzaması, bradikardi veya iletim bozukluklarının ortaya çıkması kalp üzerindeki toksik etkilerin başladığını gösteren işaretlerdir.

B. Ib ALT–GRUBU

Özellikle ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde kullanılırlar; prematür ventriküler atış ve süreksiz (non–sustained) ventriküler taşikardi olgularının % 50'sini düzeltebilirler.Sürekli ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon olgularındaki etkinlikleri düşüktür (olguların en fazla % 15–20'sinde baskılama [supresyon]) sağlarlar.

Lidokain (Xylocaine)*

Başlangıçta lokal anestezik olarak çıkarılmış ve sonradan antiaritmik olarak da kullanılmaya başlanılmış olan bir ilaçtır. Kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut myokard infarktusu sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve ortadan kaldırılmasında intravenöz yoldan verilmek suretiyle başarı ile ve sık kullanılan bir antiaritmiktir. **Atriyum ve AV düğüm kaynaklı aritmilere karşı etkisizdir.** Dijital zehirlenmesine bağlı ventriküler aritmilere karşı kinidin ve prokainamidden fazla etkilidir. Akut myokard infarktusunda kullanılışına aşağıda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Lidokain'in otomatisite ile ilgili önemli bir elektrofizyolojik etkisi kinidin ve prokainamid gibi, **spontan diyastolik depolarizasyonun hızını yavaşlatmasıdır.** Bunun, taban sodyum akımını azaltmasına ve potasyum akımını artırmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Bu etki sinoatriyal düğüm hücrelerinde belirgin değildir. Re–entry olayı üzerindeki etkisi tartışmalıdır. İskemi ve hipoksi durumunda kısmen depolarize olmuş myokard hücrelerini selektif olarak deprese eder ve Purkinje liflerinde **art–depolarizasyon ve osilasyon biçimindeki elektriksel etkinliği inhibe eder.** Bu olayın lidokain'in potasyum akımlarını artırmasına bağlı olması olasıdır.

Aksiyon potansiyeli süresini atriyum myokardında değiştirmez. Purkinje lifleri ve ventrikül myokardında çok belirgin biçimde kısaltır; son iki yerde refrakter periyodu daha az derecede kısaltır. Bu etki sonucu, patolojik durumlarda, anılan iki yerde depolarizasyon–repolarizasyon olaylarında gelişen asenkronluğu kısmen düzeltir. EKG'de QT mesafesini kısaltır. Normal yolaklarda impuls iletimini azaltmaz. Otonom sinir sistemi ile ilgili dolaylı bir etki göstermez.

Lidokain'in önemli bir farmakokinetik özelliği **karaciğerden ilk geçişi sırasında fazla (% 70) inaktive edilmesidir.** Ağızdan etkisizdir. Vücutta geniş bir sıvı hacmine dağılır. Etkisi kısa sürer. Karaciğer fonksiyonu azalmış (sirozlular gibi) veya karaciğer kan akımı azalmış (konjestif

* İngiltere çıkışlı kaynaklarda jenerik adı "lignocaine" olarak geçer, Xylocaine ticari addır.

kalp yetmezliğinde ve akut myokard infarktusunda olduğu gibi) hastalar ile 70 yaşını geçmiş olanlarda, lidokain'in yükleme dozu yarıya indirilmeli ve idame dozu da uygun bir şekilde azaltılmalıdır. Etkin plazma konsantrasyonu 2–6 μg/ml'dir. Bu sınır aşılırsa önce SSS ile ilgili yan tesirleri ve sonra da kalp ile ilgili yan tesirleri ortaya çıkar. 24 saatten daha uzun bir süre uygulanırsa hepatik eliminasyonu yavaşlar ve dozunun azaltılması gerekir. Normal durumda uzun süren infüzyondan sonra eliminasyon yarılanma ömrü 90 dakika kadardır. Ancak tek doz halinde kısa sürede injekte edilmişse redistribüsyon nedeniyle plazmadan, bu yarılanma ömrü değerinden beklenene göre çok daha çabuk kaybolur.

Lidokain başlangıçta yükleme dozunda verilir. Bunun için ya 200 mg dozunda 10 dakikada yavaş i.v. uygulanır veya 100 mg iki dakikada injekte edilir ve bu doz 10 dakika sonra tekrarlanır. İdame dozunda uygulanmasına yükleme ile birlikte başlanılabileceği gibi, onun sonunda da başlanılabilir. İdame dozu i.v. infüzyon şeklinde 2–4 mg/dak hızında uygulanır; duruma göre 24–30 saat kadar sürebilir. Etkisi infüzyonu kestikten sonra 1/2–1 saat içinde geçer. Lidokain 300 mg dozunda intramüsküler olarak da verilebilir. İnjeksiyon deltoid kası içine yapılırsa, gluteal injeksiyona göre etkisi daha çabuk başlar. Kliniklerde bu yoldan vermeye gerek yoktur. **Lokal anestezik olarak kullanılması gereken ve adrenalin veya diğer bir vazokonstriktör ilaç içeren lidokain müstahzarları antiaritmik olarak kullanılmamalıdır.**

Lidokain **dar spektrumlu bir antiaritmik** ilaçtır. Akut myokard infarktusunda ventriküler kaynaklı aritmiler önemli bir komplikasyondurlar ve ölüme neden olurlar. Bu hastalıkta lidokain infüzyonu ventriküler taşikardiyi baskılar ve ventrikül fibrilasyonu riskini azaltır; ancak ventrikül fibrilasyonunu önleme bakımından sınıf III ilaçlar kadar etkili olmamakla beraber lidokain ventriküler aritmilerde, güvenli oluşu nedeniyle acil durumlarda ilk kullanılacak ilaç sayılır. Akut myokard infarktusunda mortaliteyi azaltabilir. Ancak multifokal ventriküler prematür atışlara karşı etkisi zayıftır. Akut myokard infarktusunda ventriküler taşikardiyi önlemek için kullanılması tavsiye edilmez ve bu şekilde kullanılışı mortaliteyi azaltmaz. Günümüzde lidokain infüzyonunun infarktuslu hastalarda profilaktik olarak değil, ventriküler ektopi veya taşikardi gösterenlerde tedavi amacıyla kullanılması tavsiye edilir. Lidokain i.v. infüzyonla dijital zehirlenmesine bağlı ventriküler aritmilerin tedavisinde yararlıdır.

Kinidin ve prokainamide göre üstünlüğü, kalp ile ilgili yan tesirlerinin daha az olması, intravenöz verilişte etkisinin hemen başlaması ve infüzyon kesilince kısa zamanda geçmesidir. Bu durumun sağladığı **dozaj fleksibilitesi,** sadece parenteral verilebilmesinden doğan sakıncasını azaltır.

Yan tesirleri: Dozu iyi ayarlandığı takdirde yan tesirleri azdır. Dozu fazla gelirse başlangıçta uyuşukluk, paresteziler, ataksi, dizartri, nistagmus, dezoriyantasyon ve ajitasyon gibi nisbeten hafif SSS belirtilerine neden olur. Bunlar ortaya çıktığında doz azaltılmazsa konvülsiyonlar, solunum depresyonu ve koma gelişebilir. Özellikle karaciğer bozukluğu olanlarda ve kalp debisinin düşük olduğu durumlarda doz azaltılmazsa, eliminasyonun yavaşlaması nedeniyle, intoksikasyon belirtileri kolay ortaya çıkar. Lidokain uygulaması sırasında konvülsiyonlara karşı kullanılmaya hazır durumda tiopental ve benzeri ilaçlar el altında bulundurulmalıdır.

Meksiletin

Yapıca ve eletrofizyolojik etkileri yönünden **lidokaine benzer;** ondan farklı olarak ağız yolundan da etkilidir. Ventriküllerde otomatisiteyi deprese eder; atriyum ve A–V düğüm üzerinde belirgin bir depresyon yapmaz. Mide–barsak kanalından yaklaşık % 90 oranında absorbe edilir. Karaciğerde büyük ölçüde inaktive edilir; eliminasyon yarılanma–ömrü 8–12 saattir, myokard infarktusunda daha uzundur.

Ventriküler taşiaritmilerin, özellikle **akut myokard infarktusu sırasında oluşanların,** tedavisinde lidokain etkisiz bulunmuşsa i.v. meksiletin injeksiyonu ile tedavi yapılır, sonra oral meksiletine geçilebilir. Tek başına etkisi yetersizse Ia alt–grubundan bir ilaçla kombine edilebilir. EKG ve kan basıncı izlenmek suretiyle i.v. yavaş injeksiyonla 100-250 mg verilir. Sonra infüzyon şeklinde de uygulanabilir. Ağızdan 8 saatte bir 200–300 mg dozunda verilir. Kardiyak ve ekstrakardiyak yan tesirleri lidokain'inkilere benzerler; parenteral verilişte daha sık yan tesir görülür. Konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve ağır bradiaritmilerde kontrindikedir.

C. Ic ALT–GRUBU

Ventriküler prematür atışlara ve ventriküler süreksiz (non–sustained) taşikardilere karşı kullanılırlar. Olguların yaklaşık % 75'inde düzeltme yaparlar. Sürekli ventriküler taşikardi ve fibrilasyon olgularının ancak % 25 kadarında supresyon sağlayabilirler.

Bu alt–gruptaki ilaçlar Purkinje liflerinin ve ventriküler myokard hücrelerinin esas itibariyle depolarizasyon (faz 0) hızını azaltırlar ve buna bağlı olarak iletimi yavaşlatırlar. Gerek A–V ve gerekse ventrikül–içi iletimi fazla yavaşlatırlar; fakat repolarizasyonu hafif etkilerler (bkz. Tablo 46.1). Bunlar enkainid, flekainid, lorkainid ve propafenon'dur.

Propafenon

Karma etkili bir antiaritmiktir. Ic alt–grubuna özgü kalple ilgili esas etkilerinden başka, propranolol'a yapıca benzerliği nedeniyle zayıf beta–blokör etki, zayıf kalsiyum kanal antagonisti ve amiodaron–benzeri etkinlik gösterir. Ventriküler taşikardilerin, paroksismat supraventriküler taşiaritmilerin (atriyal, kavşaksal ve A–V nodal olanlar bu arada atriyum flater ve fibrilasyonu dahil) ve Wolff–Parkinson–White sendromuna eşlik eden aritmilerin ortadan kaldırılmasında kullanılır.

Farmakokinetik yönü karmaşıktır. Gastrointestinal absorpsiyonu tamdır; fakat oral verilişten sonra karaciğerde ileri derecede ilk–geçiş eliminasyonuna uğrar ve bunun hızı bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Hepatik eliminasyonu CYP2D6 enzimi tarafından hidroksillenmek suretiyle olur. Bu enzim genetik polimorfizm gösterdiği için (Türkiye'de yavaş inaktivatör kişilerin oranı % 3.4'tür) propafenonun metabolizma hızı genetik yapıya göre değişir. Eliminasyon yarılanma ömrü de fazla değişkendir. Aktif şekli, **5–hidroksi metabolitidir**. Ağız yolundan erişkinlerde günde 450–600 mg verilir; bu günlük doz 2 veya 3 kezde uygulanır. Çocuklarda günlük oral dozu 10–20 mg/kg'dir. Acil durumlarda 0.5–1 mg/kg yavaş i.v. injeksiyonla (3–5 dakika içinde) verilebilir. İnjeksiyon 90–120 dakika sonra tekrarlanabilir. % 5'lik glukoz içinde dilüe edilerek 0.5–1 mg/dak hızında 1–3 saat boyunca i.v. infüzyonla da verilebilir. İnjeksiyon ve infüzyon sırasında EKG ve kan basıncı izlenmeli ve QRS kompleksinin süresinin % 25'ten fazla uzamamasına dikkat edilmelidir.

Diğer sınıf I antiaritmik ilaçlar gibi aritmojenik (proaritmik) potansiyeli vardır. 2. derece blok ve diğer iletim bozuklukları yapabilir. Negatif inotropik etkisi nedeniyle konjestif kalp yetmezliğini artırabilir. Kardiyak ve diğer yan tesirleri yavaş–metabolize edici kimselerde daha sık ortaya çıkar. Kalp–dışı yan tesirleri arasında görece sık görülenler gastrointestinal ve nörolojik bozukluklardır (iştah azalması, ağızda metalik tat duyumsama, bulantı,kusma, konstipasyon baş dönmesi, paresteziler, görme bozukluğu vb. gibi).

Diğerleri

Flekainid ve **enkainid,** gerek supraventriküler ve gerekse ventriküler taşiaritmileri güçlü bir şekilde baskılarlar. Aşağıda belirtilen nedenlerle; myokard infarktusu geçirmiş olanlarda gelişen veya hafif ya da hiç semptomsuz ventriküler prematür atışlarda kontrindikedirler. Belirgin negatif inotrop etki gösterirler.

Bunlardan halen **flekainid** kullanılmaktadır. Enkainid artık kullanılmaz. Flekainid, ciddi ve ventriküler taşikardilerde, resiprok AV nodal taşikardide, aksesuvar iletim yolağı oluşmasına bağlı aritmilerde (Wolf-Parkinson-White sendromu gibi), paroksimal atriyum fibrilasyonunda yararlıdır. Farmakolojik etki profili ve kullanılış yeri bakımından lidokaine benzer. Kavşaksal re–entry'ye bağlı taşikardilerde ve paroksismal atriyum fibrilasyonunda da indikedir. Eğilimi olanlarda torsades de pointes oluşturabilir. Ventriküler aristmilerde ağızdan günde 2 kez 100–200 mg, supraventriküler aritmilerde günde 2 kez 50–150 mg verilir. Ciddi durumlarda yavaş i.v. injeksiyon veya i.v. infüzyonla EKG kontrolu altında uygulanır. Enkainid'e Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 508).

SINIF II ANTİARİTMİK İLAÇLAR BETA–ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Propranolol, bu grup blokör ilaçlar içinde, antiaritmik olarak en fazla kullanılanıdır. Propranolol'un antiaritmik etkinliğinin ilk zamanlar lokal anestezik etkisine bağlı olduğu ve gerçekte kinidin–benzeri bir etkiden ileri geldiği ileri sürülmüşse de etkinliğin esas olarak beta–reseptörleri bloke etmesine bağlı olduğu anlaşılmıştır. Sözkonusu etki nedeniyle propranolol ve diğer beta–blokörler kalbin çeşitli kısımları üzerinde sempatoadrenal sistemin etkinliğini azaltırlar. Başka bir deyişle bu ilaçlar, adrenerjik sinir ucundan salıverilen noradrenalin ile adrenal medulladan salgılanan adrenalin'in kalp üzerindeki etkisini antagonize ederek antiaritmik etki yaparlar. Adrenalin ve noradrenalinin kalpte impuls üretimi ve iletimi üzerindeki etkilerine 73. Konuda değinilmiştir.

Propranolol, A–V düğümde sempatoadrenal tonusu kaldırması nedeniyle, refrakter periyodu önemli derecede uzatır. Bu yerde ve çevresinde oluşan re–entry'nin rol oynadığı supraventriküler taşikardilerde gelişen dairesel dolanımı, refrakter periyodun uzamasına bağlı olarak ortadan kaldırır. Atriyoventriküler iletim hızını azaltır. Ventrikül–içi iletimi mutad dozlarda etkilemez. Aksiyon potansiyelinin süresini Purkinje lifinde belirgin şekilde, fakat ventrikül myokardında ancak biraz kısaltır. Bunun repolarizasyonun hızlanması ile ilgisi vardır. Sinus düğümünü yavaşlatır. EKG'de PR mesafesini uzatır. QRS'yi değiştirmez ve QT'yi kısaltır. Yüksek dozda, sodyum kanallarını bloke eder ve kinidin–benzeri etki yapar.

Propranolol, **ağız yolundan 6 saatte bir 10–80 mg dozunda** kullanılır. Acil durumlarda i.v. yoldan dakikada 1 mg'ı geçmeyecek şekilde (total 1–5 mg dozunda) uygulanır. Oral dozu ile parenteral dozu arasında bu kadar büyük fark bulunmasının nedeni, mide–barsak kanalından absorbe edildiğinde, verilen dozun tümünün karaciğerden geçmek suretiyle vücuda girmesi ve bu organdan ilk geçişi sırasında önemli ölçüde inaktive edilmesidir. Ağızdan alınan dozunun etkinliği bireylerarası değişkenlik gösterir.

Propranololun en önemli kullanılış yeri **supraventriküler taşikardilerdir**. İntravenöz injeksiyonu bu tür taşikardileri geçirebilir ve daha sonra ağızdan verilerek bunların tekrar oluşması önlenebilir. **Atriyum flater ve fibrilasyonunu** normala döndüremez; fakat A–V düğümde iletimi inhibe ettiği için ventrikül atış hızını düşürür ve böylece hastanın şikayetlerinde kısmi bir iyileşme yapar. Aynı amaçla kullanılan dijital'in A–V düğüm üzerindeki etkisini artırır.

Diğer bir kullanılış yeri **uzun–QT sendromu**'dur; bu indikasyonda alternatif bir ilaç i.v. magnezyum sülfat infüzyonudur. Bu klinik durum myokarddaki repolarizasyondan sorumlu K^+ kanallarının genetik bozukluğu sonucu konjenital olarak nöbetler şeklinde veya QT'yi uzatan ilaçlarla (astemizol, terfenadin, eritromisin, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, fenotiazinler ve pimozid gibi) zehirlenme sırasında ya da kinidin, prokainamid, dizopiramid gibi sınıf Ia, sınıf Ic ve sınıf III antiaritmiklerin yan tesiri olarak, özellikle hipokalemi/hipomagnezemi, açlık, ventrikül hipertrofisi, mitral kapakçık prolapsı, bradikardi ve akut serebal lezyon zemini üzerinde ortaya çıkar. Düzeltilmiş QT (QT_c) 460 msan'den daha fazla uzamıştır.

Propranolol heyecan, stres, ekzersiz ve hipertiroidizm gibi sempatoadrenal aktivitenin arttığı durumlarda ortaya çıkan aritmilere karşı da etkilidir. Stabil iskemik kalp has-

talığı bulunan ve daha önce myokard infarktusu geçirmiş kimselerde, ventriküler ektopik artışları önleyebilir. Sözkonusu durumda antiaritmik etkinin kısmen, myokardın oksjien gereksiniminin azaltılmasına bağlı olması olasıdır.

Propranolol'un akut myokard infarktusundaki aritmilere karşı kullanılması pek tavsiye edilmez; negatif inotrop etkisi nedeniyle konjestif kalp yetmezliğine götürme tehlikesi vardır. Özellikle i.v. verildiğinde, eğilimi olanlarda, propranolol kolayca konjestif kalp yetmezliğini ortaya çıkarabilir.

Yukarıda belirtilen indikasyonlarda propranolol yerine asebutolol ve diğer beta–blokörler de kullanılabilir. Diğer beta-blokör ilaçların aritmi tedavisi için tavsiye edilen dozları 43. Konuda Tablo 43.2 ve 43.3'te gösterilmiştir. Beta–blokör ilaçların **yan tesirleri ve kontrindikasyonlarına** 43. Konuda değinilmiştir.

Esmolol: Etki süresi en kısa olan ve kardiyoselektif etkinlik gösteren bir beta–blokördür. İntrinsik sempatomimetik etkisi veya membran stabilize edici özelliği yoktur. Kanda alyuvarların asetilkolinesterazı tarafından hızlı inaktive edilir; eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 8–9,5 dakikadır. Atriyum fibrilasyonu veya flateri bulunan hastalarda, ameliyat sırasında veya sonrasında ventrikül hızının kontrolu ve dekompansasyona yol açan sinus taşikardisinin kontrolu gibi **acil durumlarda kısa süreli beta–blokaj için kullanılır.** Stabil–olmayan angina'nın başlangıç tedavisinde de kullanılabilir. **Rutin beta–blokör tedavisi için kullanılmaz.** Ameliyat sırasında oluşan kan basıncı yükselmesine karşı da uygulanabilir. Başlangıçta 1 dakika boyunca 500 μg/kg dozunda i.v. verilir; sonra 50 μg/kg/dak hızında 4 dakika süren i.v. infüzyonlar yapılarak hasta istenilen sonuç alınana kadar "titre" edilir. Etkisi çok çabuk başlar ve ilaç kesildikten sonra 10–20 dakika içinde önemli ölçüde kaybolur. Bu özelliği nedeniyle, yukarıda sözü edilen durumlarda i.v. verilebilen uzun etkili beta–blokörlere (propranolol ve metoprolol gibi) üstünlük gösterir. En sık görülen yan tesiri semptom veren veya vermeyen hipotansiyondur.

SINIF III ANTİARİTMİK İLAÇLAR

Bu sınıfta **amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid** ve **bretilyum** bulunur. Sınıf III ilaçların **ortak özellikleri,** optimal terapötik dozlarda faz 0'ın hızına ve amplitüdüne ve istirahat membran potansiyeline dokunmadan **hızlı hücrelerde (Purkinje lifleri ve ventrikül myokard hücreleri gibi),** aksiyon potansiyelinin devam süresini ve efektif refrakter periyodu uzatmalarıdır. Uzama esas olarak repolarizasyon fazının (faz 3) yavaşlatılmasından ileri gelir. QT süresini uzatırlar. Bu olay myokard dokusunda **gecikmeli doğrultucu potasyum akımının,** hızlı komponenti olan i_{Kr} akımını voltaja ve zamana bağımlı bir biçimde selektif olarak bloke etmelerine bağlıdır. Efektif refrakter periyodun uzatılması myokard dokusunda aritminin kaynağını teşkil eden ve sürekli dolanan "re-entrant" depolarizasyon dalgasının **öncü kısmının** dolanım yolu üzerindeki myokard dokusunu **refrakter fazda** bulma olasılığını artırır; böylece aritmi ortadan kaldırılır.

Bu gruptaki ilaçlar, sınıf I ilaçların aksine sodyum kanallarına dokunmazlar ve bu nedenle iletimi bozmazlar ve QRS süresini ancak hafif derecede uzatırlar. Ayrıca ikincil özel etkileri de bulunur; örneğin, bretilyum adrenerjik nöron blokörüdür ve sotalol beta–adrenerjik reseptör blokörüdür. Bu sınıf ilaçlar, **diğer antiaritmik ilaçlara yeterli yanıt vermeyen ventriküler taşikardi ve ventrikül fibrilasyonunun tedavisi** için birinci sıra ilaç olarak kullanılırlar. Ayrıca, bu tür aritmileri önleyebildiklerinden, onlara bağlı ani kardiyak ölüm riski altındaki kişilerin bakımında önemli yerleri vardır. Ancak kendilerinin proaritmik etkinlikleri de vardır; repolarizasyon süresini uzatmaları nedeniyle **"torsades de pointes"** şeklindeki tehlikeli polimorfik ventriküler aritmi riskini artırırlar (fransızcadır, torsad dö puvent okunur).

Amiodaron

Benzofuran türevi iyodlu bir ilaçtır; iyod içerir ve yapıca tiroksine benzer. Bazı etkilerini nükleer tiroid hormon reseptörünü uyarmak suretiyle yapar. **Geniş spektrumlu bir antiaritmiktir.** Pek çok taşiaritmi tipinin tedavisi ve önlenmesinde kullanılabilir. Ventrikül fibrilasyonunu önleyebilir ve tedavi edebilir (antifibrilatuvar etki). Yararının fazlalığına karşın yan tesirlerinin de fazla oluşu ve diğer bazı sakıncaları nedeniyle; ancak, diğer antiaritmik ilaçlara yanıt vermeyen ve yaşamı tehdit eden ventriküler taşiaritmilerin tedavisi için tavsiye edilir.

Amiodaron'un repolarizasyonu yavaşlatıp refrakter periyodu uzatmasında, yukarıda değinildiği gibi dışa–yönelik doğrultucu potasyum akımını bloke etmesi, ATP'ye duyarlı K^+ kanallarının açılmasını bozması da rol oynayabilir. Bu kanallar myokard iskemisi sırasında hücre–içi ATP düzeyinin düşmesi sonucu açılırlar ve iskemiye bağlı hiperpolarizasyon hızlanmasında ve aksiyon potansiyeli süresi ve ona bağlı refrakter periyod kısalmasında **rol oynarlar.** İskeminin bu sonuçları ventrikül fibrilasyonu oluşmasını kolaylaştırır. Amiodaron söz konusu kanalları kapatarak iskemiye bağlı bu olayları tersine çevirir (normale döndürür). Bu durum amiodaronun, antifibrilatuvar etkinliğine katkıda bulunabilir.

Sınıf III'e konulmuş olmakla beraber, yüksek dozlarda Sınıf I ilaçlar gibi hızlı sodyum akımını (faz 0'ı) kısmen inhibe edebilir ve Sınıf IV ilaçlar gibi yavaş kalsiyum kanallarını kısmen bloke edebilir. Bu dozlarda beta–adrenerjik reseptörleri kompetitif-olmayan şekilde de olsa bloke eder. Vazodilatör etkisi de vardır; bu nedenle parenteral verildiğinde kan basıncını düşürebilir.

Olağanüstü farmakokinetik özellikleri vardır. Ağızdan alındığında, biyoyararlanımı geniş ölçüde değişkenlik gösterir (% 20 – % 80). Vücutta dokulara (yağ dokusu, akciğerler, çizgili kaslar, karaciğer ve dalak gibi) büyük ölçüde bağlanır; Sanal dağılım hacmi 5000 litre olarak hesaplanmıştır. Etkisi yavaş gelişir. **Eliminasyon yarılanma–öm-**

rü son derece uzundur (ortalama 40–63 gün). Bu nedenle ağızdan verildiğinde etkisi geç başlar; intravenöz yoldan verildiğinde ise akut etkisi çabuk başlar. Vücutta enterohepatik döngüye girer; ağızdan kolestiramin verilerek, zehirlenme ve aşırı–doz durumlarında itrahı hızlandırabilir.

Aşağıdaki aritmilerde etkilidir: (i) Prematür ventriküler atışlara ve süreksiz ventriküler taşikardilere karşı en etkili olan, halen mevcut 4 ilaçtan biridir (diğerleri dronedaron, enkainid ve flekainiddir); bu indikasyonda da olguların yaklaşık % 75'inde düzelme sağlar. Diğer ilaçlara yanıt vermeyen, nüksler gösteren ("recurrent") ventriküler taşikardi ve fibrilasyonda ağızdan tedaviye olanak verir. **(ii) Sürekli ventriküler taşikardiye ve ventriküler fibrilasyona karşı** da en etkili ilaçtır; bu indikasyonda da olguların yaklaşık % 75'inde baskılama (supresyon) sağlar. Ventriküler taşikardi veya fibrilasyonun akut olarak sona erdirilmesi için i.v. injeksiyonla kullanılır. **(iii) Myokard infarktusu geçirmiş hastalarda** yukarıda belirtilen tehlikeli ventriküler taşiaritmilere karşı profilaksi için kullanılır; mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Hastane dışında oluşan kardiyak arestin tedavisinde birinci sıra ilaç olarak lidokainin yerini almaktadır. **(iv) Paroksimal supraventriküler taşikardi, nodal taşikardi, atriyum flater ve fibrilasyonu**nun sinus ritmine döndürülmesi ve bu ritmin sürdürülmesi için de kullanılır. **Atriyum fibrilasyonunun nüksünü önleyip sinus ritmini sürdürme**de propafenon ve sotaloldan daha etkilidir. Ancak bu grup ilaçların aksiyon potansiyeli süresini uzatıcı etkilerinin derecesi kalp hızı yükseldiğinde görece azalır (bu olaya **ters hıza–bağımlılık** denilir). Bu özellikleri, atriyum flater ve fibrilasyonu gibi myokard dokusunda deşarj hızının yükselmiş olduğu durumlarda amiodoranın terapötik etkinliğini olumsuz etkileme potansiyeline sahiptir. Bu olumsuzluk sotalol ile daha belirgin olur. Yüksek hızdan sinus ritmine dönüldüğünde hız yavaşlamış olduğu için bu ritmin sürdürülmesi bağlamında terapötik etkinliği olumsuz etkilenmez. **(v)** Kardiyak arest durumunda ventrikül fibrilasyonu defibrilasyona yanıt vermiyorsa i.v. adrenalinden sonra 20 ml izotonik glukoz solüsyonu içinde 300 mg veya 5 mg/kg amiodaron yavaş i.v. injeksiyonla verilir. Gerekirse bu uygulama yarım dozla tekrarlanır. Hastane dışında oluşan kardiyak arest'in tedavisinde birinci sıra ilaç olarak lidokainin yerini almaktadır. **(vi)** Amiodaronun kendisi de bu aritmiyi yapabildiği halde, Ia alt–grubu ilaçların yaptığı **torsades de pointes'i geçirir.** Bunun nedeni amiodaronun onlar gibi repolarizasyonu uzatması yanında, onlardan farklı olarak Ca^{2+} akımını da bloke etmesi ve böylece art–depolarizasyonu önleyebilmesidir. Daha önce belirtildiği gibi, daha az sakıncalı diğer antiaritmik ilaçlara yanıt vermeyen ve yaşamı tehdit eden tehlikeli ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılır.

Ağız yolundan verildiğinde etkisi geç başladığı için bu yoldan bu durumların tedavisi için değil, profilaksisi için kullanılır. Bu klinik durumlarda fibrilasyon veya taşikardinin sonlandırılması (tedavisi) için ise i.v. infüzyonla verilir.

Plazmada plato konsantrasyonuna erişmesindeki gecikmeyi önlemek için **çeşitli dozlam şemaları** ileri sürülmüştür. Bunlardan en sık kullanılanına göre ilk hafta ağızdan günde 3 kez 200 mg verilir; böylece ilacın vücuttaki depolanma yerlerini doyurmak için yükleme yapılır. Sonra günde 2 kez 200 mg'a düşürülür ve 4–8 hafta devam edilir. İdame dozu aritmiyi kontrol altında tutmaya yeterli dozdur (genellikle günde 200 mg). Antiaritmik etkinliği, kullanılan günlük doz ile ters orantılı bir süre içinde, ilaca başladıktan yaklaşık 10–15 gün sonra belirginleşir. Acil durumlarda vena kava kateteriyle i.v. infüzyon şeklinde ve EKG ile izlenerek 20–120 dakika boyunca toplam 5 mg/kg verilir. Yirmi dört saatlik maksimal doz bu yoldan 1200 mg'dır.

Olumsuz farmakokinetik özellikleri yanında amiodaron'un diğer bir sakıncası, **yan tesirlerinin** ciddi oluşudur. Bu sakıncalar olmasaydı amiodaron halen var olan en değerli antiaritmik ilaç sayılabilirdi. Kardiyovasküler yan tesirleri hipotansiyon (i.v. verildiğinde belirgin olur), bradikardi, sinoatriyal blok ve A–V bloktur; son üç etki beta–blokörler ve verapamil ile kombine verilirse şiddetlenir. Amiodaron'un yaptığı A–V blok atropine dirençlidir. Nadiren "torsade de pointes", ventriküler taşikardi ve kardiyojenik şok oluşturur. Kalp–dışı yan tesirleri ciltte fototoksik nitelikteki ışık duyarlığı, uyku bozuklukları, istirahat halinde gelen tremorlar, tiroid fonksiyon bozukluğu (hipertiroidizm veya hipotiroidizm), ciltte gri veya mavimsi diskolorasyon, serum ALT düzeyinin yükselmesi ve karaciğerde yağ infiltrasyonu, pülmoner alveolit ve korneada mikroopasiteler oluşmasıdır. Bu ilaçla tedaviye başlanmadan önce tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi tavsiye edilir. Hipotiroid veya hipertiroid hastalara verilmemelidir. Bu ilacın hipotiroidizm ve hipertiroidizmden hangisine daha fazla neden olacağı ülkeye göre değişir Amiodaron'a bağlı hipertiroidizmde Graves hastalığından farklı olarak tiroidde difüz bir hiperplazi görülmez; makrofraj infiltrasyonu ve foliküllerde parçalanma vardır. Tiroid bozukluğu yapması amiodaronun iyod içermesine bağlıdır. Tedavi sırasında tiroid ve karaciğer işlevleri 6 ayda bir test yapılarak izlenmelidir.Korneada mikroopasite (microdeposit) yapması görmeyi nadiren bozar; ancak gece trafikte karşıdan gelen arabanın farı görüşü engelleyebilir.

Amiodaron **bazı ilaçlarla etkileşir.** Beta–blokörlerin ve verapamilin kalp üzerindeki depresan etkilerini artırır. Digoksin düzeyini yükseltir. Varfarin'in antikoagülan etkinliğini artırır; dozunun yarıya indirilmesini gerektirir. İntravenöz infüzyonla verilen sıvılara ilave edildiğinde damla büyüklüğünü fizikokimyasal bir etki ile küçültür ve buna dikkat edilmezse dozlam hatasına yol açabilir.

Dronedaron: Amiodarona yapıca benzeyen, fakat iyod içermeyen ve eliminasyon yarılanma-ömrü onunkine göre çok daha kısa olan (13-19 saat) bir ilaçtır. Onun gibi güçlü bir çoklu-iyon kanalı (iyon akımı) blokörüdür. Gecikmiş doğrultucu potasyum akımlarını, içe-yönelik doğrultucu potasyum akımını, doruk Na^+ akımını ve L-tipi Ca^{2+} akımını bloke eder. Amiodarona göre daha güçlü anti-adrenerjik etkisi vardır. Yan tesirleri amiodaronunkilere göre belirgin derecede azdır; ancak sinus düğümü ritmini, sürdürücü etkinliği de düşüktür. Esas olarak daha önce atriyum fibrilasyonu geçirmiş veya halen geçirmekte olan

klinik bakımdan stabil hastalarda kalıcı-olmayan fibrilasyonun nüksetmesini önlemek ve ventrikül hızını düşürmek için kullanılır. Bu indikasyonda dronedaronun daha az toksik birinci sıra antiaritmik ilaçlara yanıt vermeyen veya onları tolere edemeyen ya da onların kontrindike olduğu hastalarla kısıtlı olmasını tavsiye edenler vardır; ayrıca bu hastalarda dronedaronun indike olması için kalp yetmezliği veya ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü (%50 >) ve sol atriyum büyümesi (50 mm ≥ çap) olması ve en az bir kardiyovasküler risk faktörü bulunması şart koşulur. Yüksek riskli atriyum fibrilasyonlu hastalarda morbidite ve mortaliteyi düşürür. Ağızdan günde 2 kez 400 mg verilir. Seyrek de olsa karaciğer hasarı, kalp yetmezliği yapabilir, varsa kötüleştirebilir. QT mesafesini uzatabilir ve bradikardi yapabilir. Eliminasyonu böbrekten itrah suretiyle olduğu için böbrek yetmezliği olanlar da dikkatli olunmalıdır.

Sotalol: Beta–blokör özelliğine (bkz. 43. Konu) ilave olarak, ondan bağımsız sınıf III antiaritmik etkinlik gösterir. Bu son etkinliği, esas olarak kalp hücrelerinde $\dot{I}_{Kr}$ tipi gecikmiş hızlı doğrultucu ve içe–yönelik doğrultucu (I_{X1}) potasyum akımlarını azaltarak repolarizasyonu uzatmasına bağlıdır; benzer etkili sınıf Ia ve Ic grubu ilaçlardan farklı olarak myokard içindeki iletimi pek deprese etmez. Benzer indikasyonlarda kullanılan sınıf I ilaçların aksine, ciddi proaritmik etki potansiyelinin ve ani kalp ölümü yapma riskinin düşük olması, sotalol'un adıgeçen ilaçlara göre **üstünlüğünü** teşkil eder. Bu ilaçlardan farklı olarak yaşamı tehdit eden ventrikül aritmili yüksek riskli hastalarda kalple–ilişkili veya bütün–nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı bulunmuştur.

Sotalol beta–blokör etkisiyle sinoatriyal düğüm ve A–V düğümdeki iletimi yavaşlatırken, sınıf III etkisi ile atriyum, A–V düğüm, aksesuar A–V yolak ve ventrikül myokard ve Purkinje hücrelerinde repolarizasyonu da yavaşlatır ve refrakter periyodu uzatır.

Oral biyoyararlanımı tamdır. Eliminasyonu esas olarak böbreklerden itrah suretiyle olur. Eliminasyon yarılanma ömrü bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir ve 6–15 saattir; uygulama uzarsa 10–18 saate çıkar. Böbrek yetmezliği olgularında ve yaşlılarda dozunun azaltılması gerekir. Az lipofilik olduğu için beyne pek girmez.

Başlıca **kullanılış yerleri** şunlardır: **(i)** Diğer sınıf ilaçlara dirençli ve yaşamı tehdit eden ventriküler taşiaritmilerin (ventriküler fibrilasyon gibi), özellikle koroner kalp hastalığına bağlı veya koroner baypas ameliyatından sonra gelişenlerin, **tedavisi ve nükslerinin** önlenmesi (sürekli/"sustained" ventriküler taşiaritmili hastalarda yapılan ESVEM Çalışmasında etkililik, mortalite azalması ve yan tesir insidensi bakımından Sınıf I ilaçlara üstün bulunmuştur). **(ii)** Paroksismal supraventriküler taşikardilerin, özellikle A–V düğüm veya atriyum kası içindeki "re–entrant" mekanizmalara bağlı olanların tedavisi (bu arada Wolff–Parkinson–White sendromuna bağlı supraventriküler taşikardilerin ve diğer semptomatik süreksiz taşiaritmilerin tedavisi). **(iii)** Elektrokonversiyondan sonra nüksün önlenmesi (bu indikasyonda supraventriküler taşikardi tedavisindekinden daha az etkilidir). Bu arada, atriyum fibrilasyonu ve flateri'nin kardiyoversiyonundan sonra sinus ritminin idamesinde kullanılır.

Sotatol antiaritmik olarak acil durumlarda ve tedavinin başlangıcında i.v. yoldan, EKG ve kan basıncı izlenerek, 1–2 mg/kg verilir. Oral yoldan günde 160 mg ile başlanabilir ve alınan yanıta göre 2–3 günden daha kısa olmayan aralarla 480 mg'a kadar çıkılabilir. Günlük oral doz iki kezde verilir. Potasyum kaybı yapan diüretikler ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalı ve hipokalemi önlenmelidir. QT intervalini uzatan diğer ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır. Torsades de pointes tipi tehlikeli ventriküler taşikardi yapabilir. Böbrek yetmezliği olanlarda dozlararası interval 12 saatten 24–48 saate çıkartılarak dozlam ayarlanabilir.

En sık görülen yan tesirleri yorgunluk, dispne, bradikardi ve daha seyrek olarak konjestif kalp yetmezliği, hipotansiyon ve depresyondur. Repolarizasyonu uzatan diğer ilaçlar gibi **torsades de pointes** şeklindeki ventriküler taşiaritmilere neden olur. Beta–blokörler için kontrindikasyon bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. 48.Konu).

Dofetilid: $\dot{I}_{Kr}$ tipi gecikmeli doğrultucu hızlı potasyum akımını taşıyan potasyum kanallarına diğer üç ilaçtan daha selektif etki yaptığı için **"saf" sınıf III ilaç** diye adlandırılan yeni bir antiaritmiktir. Atriyum flater ve fibrilasyonunun tedavisinde kullanılır. Başlangıç dozu ağızdan günde 2 kez 0.5 mg'dır. Özelliklerine Kitabın 10. Baskısında değinilmiştir (s. 516).

İbutilid fumarat: Hem I_{Kr} akımını bloke ederek ve hem de hızlı Na^+ akımını uzatarak repolarizasyonu uzatır. Dofetilid gibi atriyum flater ve fibrilasyonunun tedavisinde 1 mg'lık dozu 10 dakika boyunca EKG kontrolu altında yavaş i.v. injeksiyonla verilir. Gerekirse tekrarlanır. Aritmi düzelince injeksiyon kesilir.

Bretilyum: Kuvaterner amonyum türevi adrenerjik nöron bloke edici bir ilaçtır. Türkiye'de pazarlanmamıştır. Başlangıçta antihipertansif ilaç olarak çıkartılmıştır. Antiaritmik olarak yoğun bakım birimlerinde EKG ve kan basıncı yakından izlemek suretiyle uygulanır. Farmakolojik özelliklerine Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.1271).

SINIF IV ANTİARİTMİK İLAÇLAR

KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Antiaritmik **kalsiyum kanal blokörlerinin** prototipi, **verapamil**'dir. Vazoselektif kalsiyum kanal blokörü olan **dihidropiridin türevi ilaçlar** (ve diltiazem) **belirgin bir antiaritmik etkinlik göstermezler.** Benzotiazepin türevi olan **diltiazem** de antiaritmik olarak kullanılmaz. Sadece antihipertansif ve antianginal olarak kullanılır. Kalsiyum kanal blokörlerinin farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerine ayrıntılı olarak 45. Konuda değinilmiştir.

Sınıf IV ilaçlar esas olarak sinoatrial düğüm ve atriyoventriküler düğüm hücreleri gibi yavaş yanıt veren kalp hücrelerini deprese ederler; bu olay, sözkonusu hücrelerdeki yavaş depolarizasyondan sorumlu Ca^{2+} girişini (I_{si} akımını) bloke etmelerine bağlıdır. Ventriküller ve diğer yerlerdeki hızlı yanıt veren hücrelere pek dokunmazlar.

Verapamil

Yavaş kalsiyum kanallarından kalsiyumun hücre içine girişini bloke eder. Bu nedenle, impuls üretimi ve iletiminde kalsiyum akımının önemli rol oynadığı yapılarda, antiaritmik etkinliğinden sorumlu olan aşağıdaki etkileri oluşturur: (i) A–V düğüm ve çevresinde iletimi yavaşlatır. Supraventriküler taşikardilerin oluşumunda bu bölgede ortaya çıkan re–entry sıklıkla rol oynadığından supraventriküler taşikardiyi genellikle güçlü bir şekilde baskılarlar. (ii) A–V düğümde iletim hızını yavaşlatır ve fonksiyonel ve efektif refrakter periyodu uzatır. Böylece supraventriküler impulsların A–V düğümden geçişini kısmen engeller; bu bölgede oluşan re–entry'yi sonlandırır. (iii) Sinoatriyal düğümde spontan deşarj hızını ve iletimi yavaşlatır.

Verapamilin antiaritmik olarak başlıca kullanılış yeri **akut (paroksismal) supraventriküler taşikardi**nin geçirilmesidir. Bu amaçla i.v. olarak 5–10 mg dozunda verilir; injeksiyon yavaş (2 dakika, yaşlılarda 3 dakika sürecek şekilde) yapılmalı ve bu sırada tercihan EKG ve kan basıncı izlenmelidir. Olguların % 80'inde 2–3 dakika içinde taşikardiyi geçirdiği ve sinus ritmine dönüşü sağladığı saptanmıştır. Gerekirse 5–10 dakika sonra 5 mg daha verilir veya ilk dozdan sonra 0.005 mg/kg/dak hızında i.v. infüzyon yapılarak etki idame ettirilir. İlacın etkisi EKG'de, hasta, sinus ritmine dönmüşse PR mesafesine bakarak, taşikardi devam ediyorsa ventrikül yanıtına bakılarak izlenir. Çocuklarda başlangıç dozu 0.1–0.2 mg/kg'dır. Verapamil rekurrent supraventriküler, taşikardi olgularında **profilaksi amacıyla** ağızdan günde 240–480 mg dozunda kullanılır; bu doz 3 veya 4'e bölünerek verilir. Antihipertansif ve antianginal ilaç olarak kullanılışına 43. ve 45. Konularda değinilmiştir.

A–V iletim ve myokard kontraktilitesi üzerindeki aditif depresan etkileri nedeniyle verapamilin beta–blokörler ile kombinasyonu tehlikeli olabilir; bu tehlike verapamil i.v. verildiğinde özellikle geçerlidir. Aynı tehlikeli etkileşme metildopa ve rezerpin gibi sempatolitik ilaçları alanlarda da oluşabilir. Wolff–Parkinson–White sendromu olan hastalarda verapamil ventrikül hızını artırır; bu ve benzeri pre-eksitasyonlu durumlarda kontrindikedir. Yanlışlıkla kullanılıp atriyum fibrilasyonu oluşmuşsa lidokain veya prokainamid injeksiyonu ile ventrikül yavaşlatılabilir ve kardiyoversiyon uygulanabilir. QRS kompleksi genişlemiş taşiaritmilerde bunların supraventriküler kaynaklı olduklarını kesinlikle saptanmamışsa verapamil kontrindikedir. Çocuklarda uzman görüşü alınmadan kullanılmaz; bazı supraventriküler aritmilerde ventrikül atışını hızlandırarak tehlike yaratabilir.

TAŞİARİTMİLERDE KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

Adenozin

Bütün hücrelerde doğrudan ya da ATP'nin hidrolizi sonucu meydana gelen bir lokal hormondur. Adenozin, A_1 reseptörleri aktive ederek kalpte A–V iletimi inhibe eder; yüksek dozda myokardın kontraktilitesini azaltabilir. Aynı reseptörler aracılığı ile bronşları büzebilir. Kalp dahil iskemik dokularda ATP yıkımının artmasına bağlı olarak üretimi artar; reaktif hiperemiye (vazodilatasyona) ve aferent sinir uçlarını stimüle ederek iskemik ağrı oluşmasına katkıda bulunabilir. Son iki etkisi A_2 reseptörler aracılığı ile olur. Böbrek dolaşımında A_1 reseptörler aracılığı ile damar düz kaslarını büzer. ATP ile birlikte sinir ucundan nörotransmiter salıverilmesini inhibe ederek santral ve periferik sinir sisteminde nöromodülatör görevi yapar (A_1 etki) (bkz. 54. Konu). Ayrıca antitrombositik etkisi vardır (A_2 etki).

Eritrositlere ve damar endotel hücrelerine kandan uptake yapılarak hemen yıkılır; eliminasyon yarılanma ömrü 8–10 saniye kadardır. Bu nedenle etkisi kısa sürer, dipiridamol alanlarda uzar.

Tedavi amacıyla 3 mg/ml'lik solüsyon şeklinde, kalp EKG ile izlenerek 1 ml, büyük veya santral ven içine hızlı (2 saniyede) injekte edilerek **paroksismal supraventriküler taşikardi**yi (Wolff–Parkinson–White sendromunda olduğu gibi aksesuvar yolaklara bağlı olgular dahil) sinus ritmine çabuk dönüştürmek için kullanılır. Bu amaçla **en tercih edilen ilaç** sayılır. İlk doz etkisiz bulunmuşsa 1–2 dakika sonra 6 mg ve gerekirse 1–2 dakika sonra 12 mg verilir. Ayrıca geniş veya dar QRS kompleksli supraventriküler taşikardide **tanıya yardımcı** olarak kullanılabilir. Verapamilin aksine beta–blokör alanlarda kontrindike değildir. Astmada kontrindikedir.

Başlıca yan tesirleri hipotansiyon, kızarma, göğüs ağrısı, bronkospazma bağlı dispne, boğulma hissi, bulantı, sersemlik ve bradikardidir; bunlar çok kısa sürer. Dipiridamol adenozinin çeşitli hücrelere alımını (uptake'ini) önlediği için bu ilacı alanlarda başlangıç dozu 0,5–1 mg'dır. Teofilin ve kafein, reseptör blokörü olmaları nedeniyle etkisini azaltır.

Magnezyum sülfat

QT aralığının uzaması sonucu meydana gelen polimorfik bir ventriküler taşikardi türü olan **torsades de pointes'in tedavisi** için kullanılır. Bu durumun akut tedavisi için 2 g (8 mmol) magnezyum sülfat (%50'lik solüsyondan 4 ml) 10–15 dakika boyunca i.v. infüzyon şeklinde verilir. Gerekirse bunun ardından infüzyona 0.5–0.75 g/saat hızında 12–24 saat devam edilir. Elektrolit bozukluğu varsa düzeltilir; bradikardi varsa atropin (0.5–1.5 mg) i.v. veya i.m. verilir. **Akut myokard infarktusu**nun başlangıcında yu-

karıdaki başlangıç dozunda verildikten sonra, 24 saat boyunca toplam 65–72 mmol Mg^{2+} infüzyonunun ilk ay sırasındaki mortaliteyi, reperfüzyon aritmisi ve sol kalp yetmezliği olasılığını azalttığı görülmüştür; ancak bu nokta tartışmalıdır.

Magnezyum, böbrek yetmezliği varsa vücutta birikir. Aşırı dozu çizgili kas gevşemesi ve SSS depresyonu yapar.

II. Bradiaritmilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Atropin: Parasempatolitik bir ilaçtır (bkz. 72. Konu). Sinoatriyal düğüm ve A–V düğüm üzerinden vagal tonusu kaldırır, sinus ritminin hızlanmasına ve normal atriyoventriküler iletimin hızının artmasına neden olur.

Sinus bradikardisi, sinoatriyal durma, sinoatriyal blok'un ve ikinci derecede A–V blokların 1. tipinin tedavisi için kullanılır. Sinoatriyal veya A–V düğüm bölgesindeki iskemi nedeniyle veya refleks olarak ileri derecede bradikardi ve kalp debisi azalması gösteren akut myokard infarktusu olgularında da kullanılır. Bir diğer kullanılış yeri dijital zehirlenmesinde ortaya çıkan ağır bradikardilerdir. İntravenöz veya cilt altına 0.6 mg dozunda injekte edilir. Etkisi 3–4 saat sürer. Acil olmayan durumlarda 1 mg dozunda ağızdan da verilebilir. Kardiyak resusitasyon sırasında vagal etkinliği bloke etmek için diğer ilaç ve işlemlere ilave olarak i.v. injeksiyonla tek doz olarak 3 mg verilir.

Doz fazla gelirse kalpte aşırı hızlanma yapar ve oksijen tüketimini fazlalaştırarak iskemiyi artırabilir. Yukarıda belirtilen hemodinamik bozuklukları olmayan akut infarktus olgularında kullanılmamalıdır.

Doğru akımla elektriksel konversiyon (Defibrilasyon ve Kardiyoversiyon)

Göğüste kalp bölgesinde cilt üzerine konulan elektrodlarla kısa süreli ve yüksek enerjili doğru akım uygulamak suretiyle yapılan elektriksel konversiyon, birçok aritmi çeşidinin tedavisinde ilaçların yerini aldığı için, burada kısaca belirtilmesi yararlı görülmüştür. Bu yönteme **doğru akımlı kontraşok** adı da verilir. Akım uygulanması, tüm myokard hücrelerinde aynı anda depolarizasyona neden olarak ektopik odakları ve re–entry'yi ortadan kaldırır. Akımın yaptığı genel depolarizasyon bittikten sonra en hızlı spontan depolarizasyon gösteren sinoatriyal düğüm egemen duruma geçer ve normal ritme geri dönülmüş olur.

Bu yöntem atriyum flater ve fibrilasyonunun, paroksismal supraventriküler taşikardinin, ventriküler taşikardi ve kardiyak arrest (kalp durması) tedavisinde başarı ile uygulanabilir. Acil bir durum olan kardiyak arrest 4 tip ventriküler aritmiye bağlı olarak ortaya çıkar: ventrikül fibrilasyonu, nabızsız (pulseless) ventrikül taşikardisi, asistol ve elektromekanik ayrışma/disosiyasyon, diğer adıyla nabızsız elektriksel etkinlik (pulseless electrical activity). Aritmi nöbetlerinin geri gelmesini önlemek için elektriksel konversiyondan sonra uygun bir **antiaritmik ilaç verilerek tedavi sürdürülür.** Ayrıca ventrikül fibrilasyonu ve asistol (izoelektrik EKG) durumunda tekrarlanarak yapılan kontraşok uygulamalarında, arada adrenalin, lidokain ve atropin i.v. verilir.

Doğru akımla elektriksel konversiyon özellikle ventrikül taşikardisi ve fibrilasyonunun acil tedavisi için kullanıldığında bu işleme **defibrilasyon** ve kullanılan kısa süreli yüksek enerjili (200–360 joules) doğru akım veren **aygıta defibrilatör denilir;** aletin akım veren kepçeleri (elektrodlar) kalp bölgesinde göğüs üzerine konulur. Defibrilasyon, sözkonusu durumlarda yapılan **kardiyopülmoner resüsitasyonun (KPR'nin)** ana öğesidir. **Defibrilasyonun indikasyonları** ventriküler fibrilasyon ve nabızsız ventriküler taşikardidir. Ventriküler fibrilasyon geliştiğinde endotrakeal intübasyon ve oksijen inhalasyonuyla mekanik ventilasyon eşliğinde, i.v. injeksiyon için venaya kalıcı giriş sağlandıktan sonra, derhal, kısa aralarla üç kez sırasıyla 200 J, 200 J ve 300 J'luk şok uygulanır,sonra 1 mg i.v. adrenalin verilir, arkasından 360 J'luk şok uygulanır ve daha sonra 100 mg i.v. lidokain verilir; 360 J'luk şoklar tekrarlanır. İntravenöz injeksiyon yapılamıyorsa ilaçlar intübasyon tübü içinden trakea'ya verilir (bkz. 2. Konu). Resüsitasyon uzarsa adrenalin injeksiyonu 5 dakikada bir tekrarlanır; hasta yeterli derecede ventile ediliyorsa % 8.4'lük sodyum bikarbonat'tan 50 ml (50 mmol) i.v. verilerek intraselüler asidoz önlenir; ventilasyon yetersizse bikarbonat verilmesi asidozu paradoksik olarak artırabilir, verilmemelidir.

Asistol (asistoli) varsa, şok uygulanması başlangıçta ventriküler fibrilasyondaki gibidir; ancak üç kez şok uygulandıktan sonra adrenalin ve onun arkasından 3 mg i.v. atropin verilir. Düzelme olmadıysa ve olanak varsa **"pacing"** yapma düşünülür. Defibrilatör, **kardiyoversiyon** modunda da kullanılabilir; **bunun indikasyonları** ventrikül fibrilasyonu ve nabızsız taşikardi dışında kalan her türlü hemodinamik kararsız taşiaritmilerdir. Bu konuda ilave bilgi için 11. Baskıda s.434'e bakılabilir.

Takılabilir (implantabl) kardiovertör–defibrilatör: Antiaritmik ilaçlara refrakter rekurrent ventrikül taşikardisi veya fibrilasyonu riski olan hastalara ani ölümü önlemek için **takılabilir otomatik kardiyovertör defibrilatör (AICD)** yerleştirilebilir. Göğüse cerrahi girişimle yerleştirilen ve fibrilasyon oluştuğunda otomatik olarak çalışarak onu ortadan kaldırıp, normal kalp ritmine dönüşü sağlayan bir cihazdır. Daha önce yaşamı tehdit eden aritmi krizi (ventriküler aritmi, ventrikül fibrilasyonu veya sürekli ventrikül taşikardisi gibi) geçirip resüsitasyonla kurtarılmış kimselerde öldürücü bir ventrikül fibrilasyonunun gelişmesini önlemek için kullanılır. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Çalışmasında amiodaron ve sotalol ile yapılan profilaksiye üstün bulunmuştur. Ancak bradiaritmilere veya asistol nedeniyle oluşan kardiyak areste karşı koruyucu değildir.

Yapay tempocu ("pil"): Bazı A–V blok ve bradiaritmi, hatta taşiaritmi türleri yapay tempocu (pacemaker) takılmak suretiyle tedavi edilebilir. Bu yönteme genellikle uygun bir ilaçla yapılan tedavi de eşlik eder.

Endokardiyal rezeksiyon: İlaca refrakter ventriküler taşikardilerin veya supraventriküler aritmilerin tedavisi için perkütan translüminal yolla kalp boşluğuna girilip aritmiye katkıda bulunan doku saptandıktan sonra **elektriksel lezyon veya radyofrekanslı enerji** uygulayarak aritmi odağı veya yolağı tahrip edilebilir **(elektriksel veya radyofrekans "ablation" yöntemi).**

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. TAŞİARİTMİLERİN TEDAVİSİNDE KULLANILANLAR

1. SINIF I ANTİARİTMİK İLAÇLAR

A. I A alt-grubu:

a) Kinidin sülfat müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

b) Prokainamid hidroklorür müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

c) Dizopiramid müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

B. I B alt-grubu:

a) Lidokain hidroklorür müstahzarları:

- Aritmal Ampul (i.v) (Osel): 100mg lidokain HCl/5 ml, 5x5 ml ve 100x5 ml ampul/kutu; 500mg lidokain HCl/5 ml, 3x5 ml ve 100x5 ml ampul/kutu
- Jetmonal Ampul (i.m/i.v) (Adeka): 100mg lidokain HCl /5 ml, 5x5 ml ampul/kutu; 200mg lidokain HCl /10 ml, 10x10 ml ampul/kutu; 500mg lidokain HCl /5 ml, 3x5 ml ampul/kutu
- Jetokain Simplex Ampul (im, iv, sc) (Adeka): 40 mg lidokain HCl/2 ml, 10x2 ml ampul/kutu

b) Meksiletin müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

C. I C alt-grubu

a) Propafenon hidroklorür müstahzarları:

- Rytmonorm Film tablet (Abbott): 150 mg propafenon 30 tablet/kutu; 300 mg propafenon, 30 tablet/kutu
- Rytmonorm Ampul (i.v.) (Abbott): 70mg propafenon/20 ml, 5x20 ml ampul/kutu

b) Fiekainid müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

2. SINIF II ANTİARİTMİK İLAÇLAR:

A. Beta-blokör müstahzarları:

- Bak. 43. Konunun sonu.

3. SINIF III ANTİARİTMİK İLAÇLAR

A. Amiodaron müstahzarları:

- Amidovin Ampul (i.v) (Avicenna Farma): 150mg amiodaron HCl/3 ml, 6x3 ml ampul/kutu
- Cordaron Bölünebilir Tablet (Sanofi Aventis): 200 mg amiodaron HCl, 30 tablet/kutu
- Cordaron Ampul (i.v) (Sanofi Aventis): 150mg amiodaron HCl/3 ml, 6x3 ml ampul/kutu

B. Sotalol müstahzarları:

- Talozin Tablet (Adeka): 80 mg sotalol HCl, 50 tablet/kutu
- Darob Tablet (Abbott): 80 mg sotalol HCl, 50 tablet/kutu

4. SINIF IV ANTİARİTMİK İLAÇLAR

A. Kalsiyum kanal blokörleri:

- Bak: 40. Konunun sonu.

5. MAGNEZYUM SÜLFAT:

- Magnezyum Sülfat %15 Ampul (Biofarma): 150 mg magnezyum sülfat/ ml, 10 ml X10 ve 100 Ampul/kutu.
- Magnezyum sülfat Ampul (Galen): 150 mg magnezyum sülfat/ ml, 10 ml X10 ve 100 Ampul/kutu.

II. BRADİARİTMİLERİN TEDAVİSİNDE KULLANILANLAR

1. Atropin müstahzarları:

- Atropin Ampul: 0.25 mg'lık veya 0.5 mg'lık veya 1 mg'lık ampul (Çeşitli yapımcıların farmakope ampulu).

2. Adrenalin ve efedrin müstahzarları:

- Bak. 73. Konunun sonu.

3. Orsiprenalin müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

4. İzoproterenol sülfat preparatları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

42. Konu
KALP YETMEZLİĞİNE KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR

Giriş • Konjestif Kalp Yetmezliğinin Kısa Fizyopatolojisi • Diyastolik disfonksiyona bağlı konjestif kalp yetmezliği • Sınıflandırma • I. Kalp Glikozidleri (Dijitaller) • Kimyasal özellikleri ve kaynakları • Kalp Glikozidlerinin Farmakolojik Etkileri • Pozitif İnotrop Etki • Kalp ile İlgili Diğer Etkileri • Kalp atış hızı ve A–V iletim üzerine etkileri • Kalbin eksitabilitesi, otomatizması ve refrakter periyodu üzerine etkileri • Kalbin otonomik sinirsel kontrolu üzerindeki etkileri •Kalbin Elektrofizyolojisi Üzerindeki Etkileri ve Aritmojenik Etki Mekanizmaları • EKG Üzerine Etkileri • Kalp–dışı Organlara Etkileri •Kalp Glikozidlerinin Farmakokinetiği • Dozlam • Kalbin dijitale duyarlığını etkileyen faktörler •Kontrindikasyonları • Başlıca İlaçlar • Dijitoksin, •Digoksin • Yan Tesirleri • Etkileşmeler •Kalp Glikozidlerinin Klinik Farmakolojisi • İlaçlar ve Kullanılışları •II. Diüretikler •III. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Reseptör Blokörleri • IV Konjestif Kalp Yetmezliğini Vazodilatörlerle Tedavisi • V. Dijital–dışı İnotropik İlaçlar • Fosfodiesteraz İnhibitörü Kardiyotonik İlaçlar • Dobutamin • VI. Beta–Adrenerjik Reseptör Blokörleri• Müstahzar Örnekleri •

Konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi için kullanılan temel ilaçlar yakın zamana kadar kalp glikozidleri (veya fransızcadan gelen bir deyişle dijital'ler) ve bazı diüretik (natriüretik) ilaçlar idi. Daha sonra bunlara, bazı vazodilatör ilaçlar ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri eklenmiştir. Günümüzde ADE inhibitörü ilaçların tedavideki sırası başa geçmiştir. Ayrıca amrinon ve benzerleri gibi, dijital etkisini bir dereceye kadar taklit eden ve kalbin oksijen tüketimini fazla artırmaksızın pozitif inotrop etki yapan bazı sentetik ilaçlar geliştirilmiş ise de bunlar beklenen sonucu halen vermemişlerdir. Konjestif kalp yetmezliği tedavisi için özel durumlarda; yukarıda sayılan 5 ilaç gurubu dışında kalan ilaçlar, kısıtlı ölçüde kullanılır.

Konjestif kalp yetmezliği genellikle sol ventrikül işlev bozukluğuna (disfonksiyonuna) bağlı özellikle yaşlı kimselerde görülen bir sendromdur. ABD'de prevalansı yaklaşık 5 milyon olgudur, her yıl yaklaşık 500.000 yeni olgu ortaya çıkmaktadır (Bashore ve diğ., 2007). Mevcut ve yeni ortaya çıkan olguların %75'i 65 yaşın üstündeki kimselerdir.

Konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçların tedavi edici etkilerinin mekanizmasının iyi anlaşılabilmesi için ilaçlardan önce bu sendromun fizyopatolojisi üzerinde durulmuştur.

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNİN KISA FİZYOPATOLOJİSİ

Konjestif kalp yetmezliği (KKY), başta koroner arter hastalığı ve hipertansiyon olmak üzere çok sayıda kalp ve damar hastalığı türünün ve diabetes mellitusun ilerlemiş döneminde ortak bir komplikasyon olarak meydana gelen myokardın yapısının ve fonksiyonunun çoğu zaman geridönüşsüz bir şekilde bozulmasına bağlı kronik bir **klinik sendromdur**; arada kalpteki kompansasyonun bozulmasına (dekompansasyona) bağlı akut nüksler gösterir.

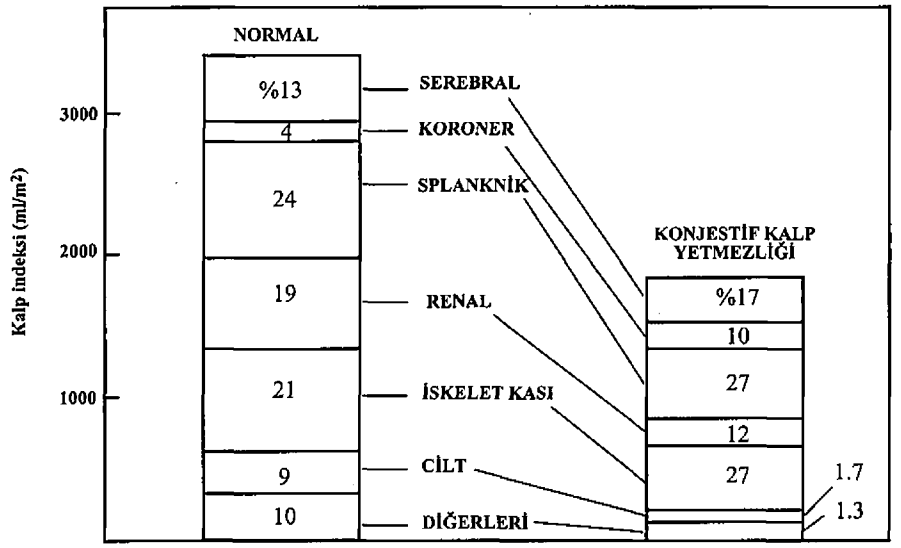
KKY sendromunu operasyonel olarak yeterli bir şekilde tanımlamak zordur. Klinik yönden temel özellikleri myokard disfonksiyonu, ekzersize (efora) karşı dayancın (toleransın) azalması, ventriküler aritmilerin insidensinin artması ve ömrün kısalmasıdır. Myokard disfonksiyonu esas olarak sol ventrikül kası disfonksiyonu şeklindedir.

KKY sendromunun fizyopatoloji yönünden 3 tipi ayırt edilir ve bunlardan ilk ikisinde kalp kası disfonksiyonu olduğu halde sonuncusunda böyle bir durum yoktur: (i) Sol ventrikülün **sistolik disfonksiyonu**na bağlı KKY, (ii) Sol ventrikülün **diyastolik disfonksiyonu**na bağlı KKY ve iii) Belirli koşullarda, özellikle başlangıç döneminde sol ventrikül fonksiyonu normal olduğu halde meydana gelen KKY sendromu (örneğin mitral regurjitasyon, aortik regurjitasyon, mitral stenozu, aorta kapağı stenozu, pulmoner arter kapağı stenozu, tirotoksikoz, arteriyovenöz fistül, beriberi, sepsis ve çeşitli tipteki konjenital kalp hastalıklarında olduğu gibi). Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ve yukarıda belirtilen ilaç gruplarının, bu üç tür KKY sendromunda etkinlikleri farklı olabilir. Örneğin kalp glikozidlerinin sistolik disfonksiyona bağlı yetmezlikte terapötik değeri vardır, fakat diğerlerinde yoktur.

Konjestif kalp yetmezliği; kalbin, dokulara, onların gereksindikleri oksijen ve diğer maddeleri yeterli derecede taşıyacak miktarda kan pompalayamaması durumudur. Sonuçta dokulardaki kan akımının azalması (hipoperfüzyon) yanında, akciğer ve/veya sistemik dolaşımda konjestiyon oluşur. Primer olarak genellikle sol ventrikülün ve bazen sağ ventrikülün pompalama fonksiyonu bozulmuştur. Sol ventrikül yetmezliği: (i) hipertansiyon ve aorta kapakçığının daralması gibi kalbin sistolde yenmesi gereken önündeki yükün (ön-yük, "afterload")* arttığı durumlarda veya (ii) hipervolemi veya aorta kapakçığı yetmezliği, mitral yetmezliği, duktus arteriyozus açıklığı, ventriküler septal defektler gibi ventrikülün pompalaması gereken kan hacmini artıran durumlarda ya da (iii) kronik koroner yetmezliğinin yaptığı iskemiye bağlı olarak gelişir. Mitral stenozu akciğer belirtileri bakımından sol yetmezliği taklit eder; fakat bu durumda gerçekte sol ventrikül yetmezliği yoktur.

Sol ventrikül yetmezliğinde **kalp indeksi**nde (debi/m^2 vücut yüzeyi) meydana gelen azalma ve debinin organlara

* Bu kitapta ön-yük deyimi kalbin önündeki yükü ifade eder ve batı dillerindeki afterload veya postşarj karşılığıdır. Bu dillerde yapıldığı gibi zamansal sıraya göre değil, kanın akış yönüne uyan mekansal sıraya göre önek konulmuştur. Art-yük kalbe arkadan gelen yükü yani venöz dönüşü ifade eder; preload veya preşarjın karşılığıdır.



Şekil 42.1. Normal durumda ve konjestif kalp yetmezliğinde, kalp debisinin kalp indeksi olarak değeri ve çeşitli organlara dağılımı. Kalp indeksi, debinin, m^2 olarak vücut yüzölçümüne bölünmesi ile elde edilen değerdir. (Zelis ve diğ., 1975'e göre hazırlanmıştır).

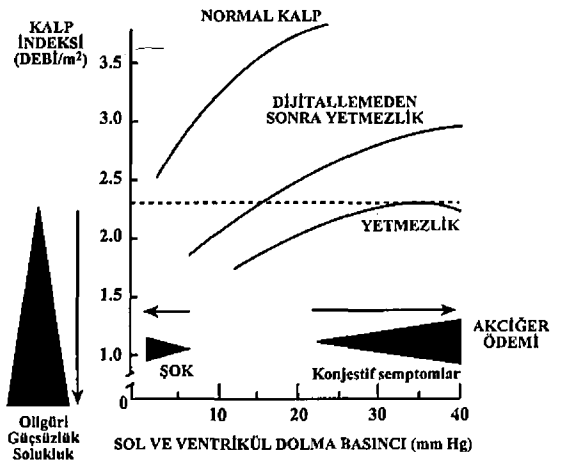
dağılımındaki değişiklikler şematik olarak Şekil 43.1'de gösterilmiştir.

Toksik, infeksiyöz, alkolik veya nonspesifik kardiyomyopatiler başlangıçtan itibaren iki ventrikülde de yetmezlik yaparlar; bu durumda klinik tabloya sağ ventrikül yetmezliği belirtileri egemendir. **Myokard infarktusunun akut döneminde,** infarktuslu bölgenin büyüklüğüne ve yerine göre, belirgin bir sol ve bazen sağ yetmezlik akut bir şekilde ortaya çıkabilir.

Bunun dışında, kalp yetmezliği eğilimi bulunan kimselerde beta–adrenerjik reseptör blokörleri gibi negatif inotrop etkili ilaçların, özellikle yüksek dozda verilmesi de yetmezlik eğilimini belirgin duruma getirerek akut kalp yetmezliği yapabilir.

Sistolik disfonksiyona bağlı temel hemodinamik bozukluklar: Kalbin hemodinamiğine ilişkin **Starling yasasına** göre ventriküllerin sistolde arterlere pompaladığı kan hacmi yani **atış hacmi,** ventrikül myokardının diyastol sonundaki **gerilme derecesi** ile doğru orantılıdır. Bu iki değişkenin ilişkisini gösteren eğri, **Starling eğrisi** veya **ventrikül fonksiyonu eğrisi** adıyla bilinir (Şekil 42.2). Ventrikül myokardının gerilme derecesini klinikte dolaysız olarak ölçmek mümkün değildir; onun için bu parametre yerine **ventrikülün diyastol–sonu basıncı** veya **diyastol–sonu hacmi** gibi ölçülmesi kolay olan parametreler kullanılır. Deney hayvanlarında toraks açılarak yapılan **kalp–akciğer (Starling) preparatında** ise diyastolik gerilmenin göstergesi olarak sol ventrikülün dolma basıncı ölçülür. Starling ilişkisinde atış hacmi yerine **kalp debisi** ("output") (atış hacmi x hızı) veya onunla paralel olarak değişme gösteren **kalbin yaptığı iş** esas alınabilir.

Konjestif kalp yetmezliğine neden olan durumlar başlangıçtan itibaren ventrikül **diyastol–sonu hacminin** giderek artmasına ve zamanla ventrikül myokardında **hipertrofiye** neden olurlar; böylece kalp, artan yükü ile başetmeye çalışır ve artmış olan yükü bir süre **kompanse eder.** Daha sonra diyastol–sonu gerilimin artmasına ve hipertrofiye rağmen, **kalbin sistolik fonksiyonu** bozulur ve ventrikül sistolde içindeki kanın tümünü pompalayamaz; sistol sonunda **rezidüel kan** kalır ve atış hacmi ve kalp debisi düşmeye başlar. **Ejeksiyon fraksiyonu** (atış hacminin diyastol–sonu hacme oranı) düşer. Bu durumda kalp **dekompansasyona** girmiştir. Böylece kalp yetmezliğinin iki ana belirtisi ortaya çıkar: (i) Ventrikülün gerisinde (sol ventrikül yetmezliğinde akciğerde ve sağ ventrikül yetmezliğinde sistemik venöz dolaşımda) **konjestiyon** oluşması ve sırasıyla, pulmoner ve/veya sistemik venöz basıncın artması ve (ii) kalbin, dokuların gereksinimini karşılayacak derecede kan pomlayamaması yani **debinin düşmesi** ve buna bağlı doku hipoperfüzyonu (azalmış kan akımı) nedeniyle **güçsüzlük ve yorgunluk duyumsama ve ek-**



Şekil 42.2. Sol ventrikül dolma basıncı ile kalp indeksi (veya debisi) arasındaki ilişkiyi gösteren Starling eğrisinin normaldeki, yetmezlik halindeki ve yetmezlik halinde dijitallemeden sonraki durumları. Kalp indeksi belirli bir sınırın (kesik yatay çizgi) altına düştüğünde oligüri ve diğer periferik dolaşım yetmezliği belirtileri ortaya çıkar. Dolma basıncının yetmezlik halindeki kalpte aşırı yükselmesi konjestiyon belirtilerine neden olur, bunun ileri derecesi akciğer ödemi ile sonuçlanır. Yetmezlik halinde Starling eğrisinin eğimi azalmıştır.

zersize toleransın azalması (eforla gelen dispne). Sol ventrikül yetmezliğinde artan akciğer kapiler basıncı, kanın onkotik basıncını aşacak bir boyuta ulaşırsa, **akut akciğer ödemi** gelişir. Diyastol–sonu basıncın artmasına karşın atış hacminin ve debinin yeterli derecede artmaması, yetmezlik durumundaki kalpte Starling eğrisinin normal kalptekine göre sağa ve aşağıya kaymasına ve eğiminin azalmasına neden olur; ayrıca diyastol–sonu basıncın aşırı artması, bir noktadan sonra debinin artmasına değil azalmasına yol açar (Şekil 42.2). Yetmezlik halindeki kalpte, ventriküler aritmilerin insidensi genellikle artar.

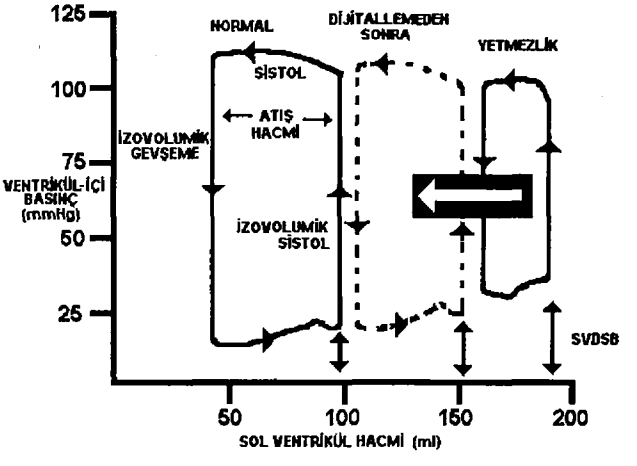
Bazı yetmezlik durumlarında kalbin sistolik fonksiyonu bozulmadığı halde diyastolik fonksiyonunda izole bir bozulma, ventriküllerin diyastolik uyuncunda azalma ve ventrikülün dolmasında gecikme ve kısıtlama olur (ventrikül katılaşması, ventricular stiffness). **İlerlemiş konjestif kalp yetmezliği olgularında genellikle sol ventrikülün diyastolik ve sistolik fonksiyon bozuklukları birlikte bulunur.** Tek başına ve ventrikül katılaşması şeklinde diyastolik fonksiyon bozukluğu olan ve seyrek görülen durumlarda, sistolu güçlendiren kalp glikozidlerinin terapötik yararı olmaz; ayrıca, vazodilatörler ve diüretikler gibi ventriküllerin dolmasını azaltan ilaçlar da dolması zaten bozulmuş olan ventriküle yararlı olmayabilirler. Diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı KKY'ye ileride ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Kalp yetmezliği halinde **kalbin rezervi** ileri derecede azalmıştır. Kalp rezervi kalbin dokulara kan pompalama kapasitesinin istirahat halinde kullanılmayan kısmı demektir. Bu, Starling ilişkisinde, eğrinin doruk noktası ile normal kalp debisi düzeyi çizgisi (yatay kesik çizgi) arasında kalan mesafe (yükseklik) şeklinde belirlenir (Şekil 42.2). Dijital tedavisi yetmezlik halindeki kalbin rezervini bir miktar artırır.

Kompansasyon mekanizmalarının aktivasyonu: Kalp yetmezliği gelişirken **yetmezliği kompanse etme** yönünde çalışan biri nörohormonal ve diğeri hormonal olan **iki önemli mekanizma** aktive edilir. Bunlardan birincisi **sempatoadrenal etkinliktir**. Normal durumda Starling ilişkisinin yürütülmesi esas olarak gereksinmeye göre bu etkinliğin çoğaltılması ile olur. Yetmezlik gelişirken dolaşımın homeostazı için, sempatoadrenal aşırı etkinlik oluşur. Damarların sempatik tonusu ve adrenal meduladan katekolamin salgılanması artar. Bu nedenle yetmezlik halinde **taşikardi** ve periferde **damarlarda yaygın vazokonstriksiyon vardır.** Yetmezlik belirgin hale geldiğinde ortaya çıkan doku hipoksisi refleks olarak sempatik etkinliği daha da artırır. Plazmada adrenalin ve noradrenalin düzeyi yükselir. Bu durum gerçekte kalbin preşarjını (venöz dönüş hacmi) ve postşarjını (aorta kan basıncı) görece yüksek düzeyde tutmaya çalıştığından yetmezliğe girmiş kalp üzerinde olumsuz etki yapar. Bu nedenle son zamanlarda konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde izosorbid dinitrat + hidralazin kombinasyonu gibi direkt vazodilatör ilaçların önemli yerinin bulunduğu anlaşılmıştır. Kalp üzerindeki artmış sempatoadrenal etkinlik, myokarddaki beta–adrenerjik reseptörlerde downregulation'a neden olur; böylece aşırı adrenerjik etkinliğin kalbe yansıması kısmen tamponlanır.

Yetmezlik gelişirken aktive edilen diğer (hormonal) bir mekanizma **renin–anjiotensin–aldosteron** sistemidir. Kalp debisinin ve buna bağlı olarak böbrek kan akımının azalması ve sempatik sinir etkinliğinin artması bu sistemi aktive eder. Bu durum, renin salgılanmasının artmasını, anjiotensin düzeyinin yükselmesini ve böbrek–üstü bezlerinin korteksinden aldosteron salgısının artmasını sağlar. Sonuçta **hipervolemi** gelişir ve renin salgılanması frenlenir. Kronik konjestif kalp yetmezliği olgularının yaklaşık 1/4'ünde, plazma renin etkinliğinin ve aldosteron düzeyinin yükselmediği bulunmuştur; ayrıca, bu sistemin aktivasyon derecesi ile myokarddaki disfonksiyonun ağırlığı arasında genellikle bir korrelasyon yoktur. Hipervolemi oluşmasında nörohipofizden **vazopresin** salgılanmasının artmasının da katkısı vardır. Bazı hastalarda plazma vazopresin düzeyi belirgin şekilde yükselmiştir.

İntravasküler sıvı hacminin artması (hipervolemi) atriyum, ventrikül ve damar endotel hücrelerinden, böbrekten Na+ itrahını artırarak sıvı kaybını artıran **natriüretik peptidlerin**/hormonların salgılanmasını artırır. Salgılama artması, artan intravasküler hacmin bu peptidleri salgılayan hücrelerin geriliminin ("stretch") artması şeklindeki mekanik bir olaya bağlıdır. Kanda dolaşan natriüretik peptidlerin A, B ve C tipleri olarak 3 tipi vardır. A tipi natriüretik peptid (ANP) esas olarak atriyum çeperinden, B tipi (BNP) esas olarak kalp ventriküllerinin çeperinden ve C tipi (CNP) damar endotel hücrelerinden salgılanır. Hedef hücrelerde membranal reseptörler olan sırasıyla NPR-A, NPR-B ve NPR-C reseptörlerini aktive ederek genellikle guanilil siklazı stimüle etmek suretiyle damar düz kaslarını gev-



Şekil 42.3. Diyastol–sistol siklusu sırasında sol ventrikülün hacmindeki değişmelerle ventrikül–içi basınç arasındaki ilişkiyi gösteren **basınç–hacim kangalının** normaldeki, yetmezlik halindeki ve yetmezlik halinde dijitallemeden sonraki durumu, Kangalın eni atış hacmini ve alanı ventrikülün bir atış sırasındaki yaptığı mekanik işi gösterir. Dijital tedavisi kangalın sola kaymasına ve alt kenarının aşağıya inmesine neden olur ve enini genişletir. SVDSB: Son ventrikül diyastol-sonu basıncı.

TABLO 42.1

Kalp–damar sisteminde ve dolaşım hacminde konjestif kalp yetmezliğini kompanse etmeye yönelik adaptif değişmeler ve onların uzun sürede ortaya çıkan sonuçları[1]

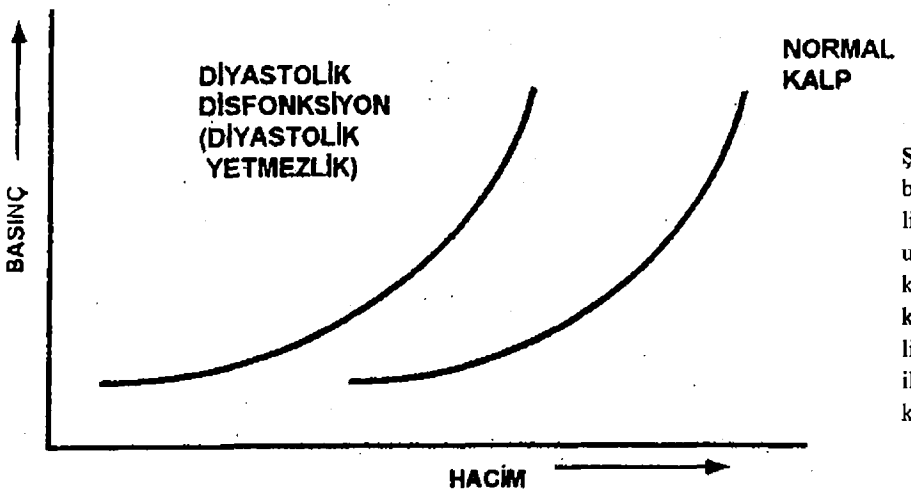
Adaptif değişme	Kısa süredeki sonuç	Uzun süredeki sonuç
Tuz ve su retansiyonu	Art-yükte (preşarj'da) artma	Akciğer konjestiyonu, ödem
Vazokonstriksiyon	Vital organların (beyin, kalp, böbrek) perfüzyonu için yeterli kan basıncı düzeyini sağlar.	Sistolik disfonksiyonu ve kardiyak enerji tüketimini artırır
Kardiyak sempatik stimülasyon	Kalp hızını ve debisi artırır	Kardiyak enerji tüketimini artırır
Kalpte beta–reseptör desentizasyonu (downregulation'u)	Kısa sürede olmaz	Enerji tasarruf sağlar
Ventrikül hipertrofisi[2] ve aşağıdaki öğeler	Her bir myokard lifinin yükünü azaltır	Aşırı yükleme kardiyomyopatisine (myokard hücrelerinin dejenerasyonu ve ölümüne) neden olur.
a) Kalp kapiler ağında yetersizlik	Kısa sürede olmaz	Myokardda "enerji açlığı" yapar
b) Mitokondri sayısı (sıklığı)'nda artış	Enerji istemini karşılamaya yarar	Azalır ve "enerji açlığının" artmasına yol açar.
c) Yavaş–myozin oluşması	Kısa sürede olmaz	Gücü artırır, fakat myokardın kısalma hızını ve kontraktilitesini azaltır; enerji tasarrufu yapar
d) Aksiyon potansiyelinin uzaması[3]	Kısa sürede olmaz	Kontraktiliteyi ve enerji tüketimini artırır
e) Sarkoplazmik retikulumda, içeri kalsiyum pompalama birimlerinin sayısının azalması	Kısa sürede olmaz	Diyastolik gevşemeyi yavaşlatır ve diyastolik uyuncu azaltır (diyastolik disfonksiyonda artma)
f) Myokardda kolajen artması	Ventrikül dilatasyonu gelişmesini azaltabilir	Diyastolik gevşemeyi bozar ve uyuncu azaltır (diyastolik disfonksiyonda artma)

1. Katz, 1990'dan kısmen değiştirilerek alınmıştır.
2. Myokard hipertrofisinin diğer adaptif değişmelerde olduğu gibi kısa sürede ortaya çıkan akut ve subakut sonuçları genellikle yararlıdır. Ancak, hipertrofi uzun sürede aşırı yükleme kardiyomyopatisine dönüşür; sağ sütunda görüldüğü gibi hipertrofinin uzun sürede ortaya çıkan sonuçları genellikle zararlıdır ve prognozu olumsuz şekilde etkiler.
3. Hipertrofik myokard hücresinde aksiyon potansiyeli süresinin uzaması, yavaş kalsiyum kanallarından Ca^{2+} girişinin artmasına, bu kanalların inaktivasyonunun yavaşlamasına ve repolarizasyonu sağlayan dışa yönelik potasyum akımlarının zayıflamasına bağlıdır.

şetirler (vazodilatasyon), kapiler permeabilitede artma (plazmadan dokuya sıvı sızması artması) ve böbreklerde glomerüler filtrasyon hızında yükselme ve tübüllerden Na+ reabsorpsiyonunda azalma (böbrekten su ve sodyum kaybında artma) yaparlar. Böylece hipervolemiyi düzeltirler ve kan basıncı yükselmesini engellemeye çalışırlar. CNP beyinde de ve yüksek miktarda oluşur. Kalp yetmezliğinde hacim artmasına bağlı olarak natriüretik peptidlerin düzeyi artmışsa da yetmezlik fizyopatolojisindeki yerleri üzerindeki araştırmalar devam etmektedir. Yeni bir bulgu kalpte ventrikül myokardından salgılanan **beyin natriüretik peptidinin** salgılanmasının konjestif kalp yetmezliğinde artmasıdır; bu tip natriüretik hormonun plazmadaki düzeyinin artması ile **yetmezliğin derecesi arasında yakın bir ilişki** olduğu gösterilmiş ve plazmada beyin natriüretik hormon düzeyi ölçümünün ayırıcı tanı yönünden değeri olabileceği ileri sürülmüştür. KKY'deki vazokonstriksiyona hiç olmazsa bazı olgularda katkıda bulunan bir endojen faktör, **endotelin–1**'dir (bkz. 88. Konu).

Konjestif kalp yetmezliği gelişirken kalpte, damarlarda ve dolaşan kan hacminde meydana gelen ve yetmezliği kompanse etmeye çalışan **adaptif değişmelerin** bazıları Tablo 42.1'de gösterilmiştir. Bu değişmelerin kısa vadeli sonuçları, kalbin dokulara yeterli miktarda kan pompalamasını sağlama bakımından yararlı olabilir; fakat uzun vadeli sonuçlar dolaşımı ve myokard hücrelerini olumsuz yönde etkiler; **aşırı yükleme kardiyomyopatisine** yol açar ve prognozu kötüleştirir.

Sol ventrikül basınç–hacim ilişkisindeki değişmeler: Kateterizasyon ve ekokardiyografi yöntemleri sayesinde elde edilen ve sol ventrikül hacmi ile son ventrikül basıncı arasındaki ilişkiyi bir atış sırasında gösteren kangal şeklindeki eğrilerle de **sol ventrikülün hemodinamiğini** değerlendirmek mümkün olur. Bu kangalın başlıca bölümleri Şekil 42.3'te gösterilmiştir. Yetmezlik halinde yetmezliğin derecesine göre, kangalın grafikteki konumu, ventrikülün diyastol başındaki hacminde (veya kabaca kalp büyüklüğünde) meydana gelen artma ile orantılı bir şekilde **sağa** ve hipertrofik ventrikülde uyuncun azalması sonucu biraz da **yukarıya** kayar. Dijital tedavisi, ventrikülün diyastolik hacmini küçülterek kangalı normal konumuna yaklaştırır. Söz konusu kangalda değerlendirilen diğer bir



Şekil 42.4. Diyastolik disfonksiyona bağlı yetmezlik ("diyastolik yetmezlik") durumunda; sol ventrikülün uyuncunun azalması nedeniyle ventrikül diyastolu sırasında ventrikül–içi kan hacminin artması ile bu sırada gelişen ventrikül–içi basınç arasındaki ilişki (basınç–hacim eğrisi) ve normal kalpteki eğri ile karşılaştırılması.

parametre **atış hacmi ve ejeksiyon fraksiyonu** (atış hacmi/diyastol–sonu kalp hacmi oranı) dır. Atış hacmi kabaca kangalın enine eşittir. Normalde ejeksiyon fraksiyonu % 50'nin üstündedir. Yetmezlik bu oranı ve atım hacmini küçültür; dijital tedavisi bu küçülmeyi azaltır.

Diyastolik disfonksiyona bağlı konjestif kalp yetmezliği: Ekokardiyografi veya invazif–olmayan radyonuklid ventrikülografisi gibi görece yeni tekniklerle ventrikül hacminin rutin olarak izlenmesi ve ayrıca ventrikül boşluğunda kardiyak siklus sırasında gelişen basınçla hacim arasındaki ilişkinin saptanabilmesi; bazı KKY olgularında bozukluğun sol ventrikülün sistolik fonksiyonunda değil, diyastolik fonksiyonunda olduğunu göstermiştir. Sözü edilen tekniklerle incelenmesi istenen KKY olgularının % 30–40 kadarında, diyastolik disfonksiyon bulunduğu gösterilmiştir. Bu durum KKY'de diastolik disfonksiyonun, sistolik disfonksiyona yakın bir derecede rol oynadığını kanıtlar. Daha önce belirtildiği gibi, sistolik disfonksiyon şeklinde başlayan KKY'nin ileri döneminde sekonder olarak diyastolik disfonksiyon da gelişir.

Diyastolik disfonksiyon, ventrikülün diyastol sırasındaki uyuncunun veya genişleme yeteneğinin azalması ile kendini gösterir. Başka bir deyişle, bu durumda **ventrikül çeperinin rijiditesi** ("stiffness") artmıştır. Bu duruma yol açan başlıca olaylar şunlardır: (i) akut myokard iskemisi (angina nöbeti veya akut infarktus gibi), (ii) daha önce geçirilmiş myokard infarktusu sonucu gelişen kronik myokard fibrozisi, (iii) hipertansiyon ve benzeri nedenlere bağlı olarak gelişen sol ventrikül hipertrofisi, (iv) idiyopatik obstrüktif sol ventrikül hipertrofisi ve (v) konstriktif perikardit.

Diyastolik disfonksiyona bağlı yetmezlikte, ventrikül çeperinin rijiditesindeki artma nedeniyle, belirli bir yük veya hacim artışı ventrikül boşluğu içinde aşırı derecede basınç artmasına yol açar; başka bir deyişle basınçtaki değişmenin (dP'nin), hacimdeki değişmeye (dV'ye) oranı yani dP/dV anormal derecede artar. Basınç/hacim eğrisi (Şekil 42.4), diyastolik disfonksiyon durumunda yukarı ve sola kaymıştır. Sol ventrikülün diyastol–sonu hacmi; sistolik disfonksiyona bağlı yetmezlikteki durumdan farklı olarak artmadığı ve kalp genişlemediği halde, diyastol–sonu basınç ileri derecede artmış olabilir. Bu durum dispneye ve hatta akciğer ödemine neden olur. Öte yandan kalbin global sistolik fonksiyonu, atış hacmi ve organların kan akımı; sistolik disfonksiyona bağlı yetmezlikteki durumun aksine normal düzeydedir. Bu duruma **"diyastolik kalp yetmezliği"** adı da verilir.

Sistolik fonksiyonu düzelten ve sistolik kalp yetmezliğinde yararlı olan kalp glikozidleri gibi pozitif inotropik ilaçlar ve sadece arteriyoler vazodilatasyon yapan vazodilatör ilaçlar, diyastolik kalp yetmezliğinde genellikle yararsızdırlar ve hatta zararlı olabilirler. Sodyum nitroprusiat ve organik nitratlar gibi venüllerde dilatasyon (venodilatasyon) yapan ilaçlar, kalsiyum kanal blokörleri ve ADE inhibitörleri diyastolik yetmezliğin tedavisinde ve önlenmesinde yararlı olabilirler.

Konjestif kalp yetmezliğinin derecesine göre sınıflandırılması ve ilaç seçimi

Bu Konuda ileride ayrıntılı olarak değinilen ilaçlarla bir konjestif kalp yetmezliği olgusunun tedavisine başlamadan önce hastanın hangi evrede olduğu veya sınıfı dikkate alınmalıdır. Bu nedenle aşağıda, **evrelendirme**ye ve **sınıflandırma**ya kısaca değinilmiştir.

Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Kalp Derneği (ACC/AHA) kalp yetmezliğinin gelişimini A, B, C ve D evreleri olmak üzere **4 evreye ayırır** (bkz. 11. Baskı s.440).

Pratik bakımdan önemli olan bir sınıflandırma şekli hastanın ekzersize (efora) toleransını esas alan **New York Kalp Derneği (New York Heart Association) Sınıflandırmasıdır.** Bu sınıflandırmada Sınıf I'den Sınıf IV'e kadar değişen sınıfların ana özellikler Tablo 42.2'da gösterilmiştir. Bu **iki sınıflandırma arasında ilişki kurmak** istenirse NYHA Sınıf I'in ilk sınıflandırmadaki **B** Evresine, Sınıf II ve III'ün C evresine ve Sınıf IV'ün D evresine denk geldiği söylenebilir.

Kullanılacak ilaçlar yetmezliğin evresine veya sınıfına

TABLO 42.2
Konjestif kalp yetmezliğinin derecesine göre sınıflandırılması[1]
(NYHA fonksiyonel sınıflandırması)

Fonksiyonel sınıf	
Sınıf I	Orta derecede fiziksel aktivite sırasında semptomsuz olgular
Sınıf II	Orta derecede fiziksel aktivite sırasında semptom veren olgular
Sınıf III	Ortanın altındaki fiziksel aktivite sırasında semptom veren olgular
Sınıf IV	İstirahatte semptom veren veya herhangi bir aktivite yapamayan olgular

1 Rahimtoola 1989'den alınmıştır. NYHA: New York Heart Association.

göre değişir. Başlangıçtan itibaren bunların hepsinde kullanılması tavsiye edilen ilaç grupları anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri ve diüretiklerdir.

İlaçların sınıflandırılması

Konjestif kalp yetmezliği tedavisindeki ana hedeflere göre ilaç tedavisi aşağıdaki şekilde yapılır: (i) Kalbin önyükünün (afterload) yani sistol sırasında ventrikül myokardının yenmesi gereken önündeki yükün veya arteriyel kan basıncının düşürülmesi, (ii) Kalbin art-yükünün (preload) yani diyastolde venlerden içine dolan ve arterlere pompalanması gereken kan hacminin, başka bir deyişle diyastol-sonu kan hacminin veya diyastol-sonu dolma basıncının (end diastolic filling pressure) azaltılması ve (iii) Ventrikül kasının kasılma gücünün ("inotropi"nin) artırılması. Kalp ventriküllerinde gelişen yetmezliğe bağlı olarak myokardda artmış olan gerilimin (stretch) ilk iki olay sonucu azaltılması tedavide önemli rol oynar.

Konjestif kalp yetmezliğindeki hemodinamik bozuklukları ve onların sonuçlarını düzeltebilen ilaçlar aşağıdaki **beş grupta** toplanmıştır: 1. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri, 2. Diüretikler. 3. Vazodilatör ilaçlar, 4. Kalp glikozidleri (Dijitaller). 5. Dijital-dışı inotropik ilaçlar. 6. Belirli beta-adrenerjik reseptör blokörleri

Yapılan klinik denemeler diüretiklerin (spironolakton hariç) ve digoksin'in (kalp glikozidi), semptomları düzeltmelerine karşın uzun vadede mortalitede azalma yapmadıklarını göstermiştir.

I. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokörleri

Bu iki grup ilacın konjestif kalp yetmezliği hastalarındaki etkileri, etki mekanizmaları ve terapötik yararları birbirine yakından benzer. Bunlara ortak bir adla **"anjiotensin antagonistleri"** denilir. Burada antagonist terimi genel anlamda kullanılmıştır.

Kaptopril, enalapril, lizinopril, benazepril, silazapril, perindopril, ramipril, kinapril, moeksipril ve trandolapril gibi anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ağızdan verilmek suretiyle, çoğu zaman diüretiklerle birlikte konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılırlar. Farmakolojik etki profili bu ilaçlarınkine benzeyen, fakat renin–anjiotensin–aldosteron sisteminin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini, damar düz kaslarının ve myokardın anjiotensin AT_1 reseptörlerini bloke ederek yapan **anjiotensin reseptör blokörleri** (bkz. 38. Konu) konjestif kalp yetmezliğinde genellikle ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda kullanılır.

ADE inhibitörleri, kronik konjestif kalp yetmezliği sırasında gelişen renin–anjiotensin–aldosteron sistemi hiperaktivitesini anjiotensin II ve aldosteron oluşumunu azaltarak normale döndürürler. Böylece anjiotensinin yaptığı yaygın vazokonstriksiyonu ve aşırı aldosterona bağlı su ve tuz tutulmasını ortadan kaldırırlar. Kalp debisi ve ejeksiyon fraksiyonu üzerinde yaptıkları artma orta derecededir. Ekzersize toleransı artırırlar ve varsa solunum zorluğunu düzeltirler. Hastaneye yatırma gereksinimini azaltırlar. Kompleks ventriküler aritmilerin sıklığını azaltabilirler. Myokardda ve arteriyol çeperinde, hipertansiyon ve konjestif yetmezliğe bağlı olarak gelişen hipertrofiyi düzeltebildikleri gösterilmiştir. Çeşitli ADE inhibitörlerine ve farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerine 38. ve 88. Konularda değinilmiştir.

CONSENSUS I Denemesinde, dijital ve diüretik tedavisine ilave olarak alınan **enalapril**'in; mortalitesi en yüksek (ilk yılda % 36) olan ağır (NYHA sınıf IV) kalp yetmezliği olgularında mortaliteyi 6 aylık bir süre için % 40 oranında azalttığı bulunmuştur. "Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)" ve "Survival and Left Ventricular Enlargement (SAVE)" Denemelerinde, myokard infarktusundan sonra **enalapril ve kaptopril** uygulanması ile kalp yetmezliği insidensinin azaltıldığı ve gelişmesinin yavaşlatıldığı bulunmuştur; ayrıca ADE inhibitörlerinin ikinci bir infarktus riskini azalttığı bulunmuştur (Pfeffer ve diğ., 1992). "Second Vasodilator–Heart Failure Trial (V–HeFT II)" denemesinde **enalapril** ile tedavinin, hidralazin ve organik nitrat gibi özgül-olmayan vazodilatörlerin kombinasyonu ile yapılan tedaviye olasılıkla üstün olabileceği saptanmıştır. Başka incelemelerde, **enalaprilin** 2–4 yıllık bir süre boyunca fatal progresif kalp yetmezliği riskini yaklaşık % 20 oranında azalttığı bulunmuştur. **Benzer sonuçlar daha sonra ramipril, trandolapril ve fosinopril ile yapılan denemelerde de elde edilmiştir.**

Yukarıda belirtildiği gibi, ADE inhibitörleri yetmezlikli hastada ömrü uzatır. Ancak, bu ilaçları ve diüretikleri almakta olan hastalarda digoksin eklenmesinin ilave bir yarar sağlayıp sağlamadığı çoğu hafif ve orta kalp yetmezlikli olan 6800 hastada plasebo kontrollu olarak incelenmiş ve ADE inhibitörü + digoksin alan grupta tüm kardiyak nedenlere bağlı mortalitenin ADE inhibitörü + plasebo alan gruptakinden daha az olmadığı bulunmuştur (Digitalis Investigation Group, 1997). Yetmezliğin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatırma insidensi digoksin alan grupta daha düşük olmuştur. Daha önce yapılmış kontrollu bir incelemede ADE inhibitörü, diüretik ve digoksin kombinasyonu ile tedavi edilen stabil yetmezlikli hastalarda digoksin'in kesilmesinin hastanın durumunu bozduğu bulunmuştur (Uretsky ve diğ., 1993).

Konjestif kalp yetmezliğindeki **terapötik yararlarında,** ADE inhibitörlerinin anjiotensin oluşumunu azaltmalarından ve anjiotensin reseptör blokörlerinin anjiotensin etkisini antagonize etmelerinden doğan **çeşitli temel etkilerinin rolü** vardır. Arteriyolleri ve daha az derecede olmak üzere venülleri genişlettiklerinden kalbin hem postşarjını ve hem de preşarjını azaltırlar. Bradikinin düzeyini artırmaları ve anjiotensinin sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesi üzerindeki fasilitatör etkisinin ve vazopresin salıverici etkisinin kısmen ortadan kalkması da **vazodilatör etki**ye katkıda bulunabilir. Bradikinin damar endotelinde NO (nitrik oksid) salıverilmesini artırarak damarları genişletir. ADE inhibitörleri pulmoner veç basıncını düşürürler. Ayrıca aldosteron salgılanmasını azaltmak, konjestif kalp yetmezliği olgularının büyükçe bir bölümünde gelişen sekonder aldosteronizmi düzeltmek ve renal kan akımını artırmak suretiyle **dolaylı diüretik ve natriüretik etki** yaparlar; hipervolemiyi azaltabilirler. Ancak böbrekte intraglomerüler basıncı azaltıp filtrasyon hızını azaltabildiklerinden bu etkileri belirgin derecede olmaz. Böbrek kan akımını artırırlar. Yetmezlikli hastalarda kalp debisini artırırlar. Hipotansiyona bağlı refleks taşikardi yapmazlar. İkili çarpımı (kan basıncı x kalp hızı) azaltarak, göreli olarak tükenmiş ve iskemik durumdaki kalbin oksijen gereksinimini azaltırlar. Hastanın egzersiz kapasitesini artırırlar. Kalp yetmezliği sırasında, özellikle myokard infarktusundan sonra, kalp kasında gelişen **"remodelling"**i ve bu arada myokard dilatasyonunu önlerler.

Ancak kronik konjestif kalp yetmezliği olgularının bir kısmında (yaklaşık 1/4'ünde) plazmada renin, anjiotensin ve aldosteron etkinliği yükselmemiştir. Fakat olguların çoğunda yükselme vardır; dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçlar bu son gruptaki hastalarda daha belirgin terapötik yarar sağlarlar. Renal yetmezliği (serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/100 ml'nin üstünde) olan ve sağ atriyum basıncı fazla yükselmiş (12 mm Hg'nin üstünde olan) hastalarda, yararları kısıtlı derecededir.

Kullanılışları: ADE inhibitörleri konjestif kalp yetmezliğinin semptom vermeyen başlangıç döneminde tek başına ve daha sonraki dönemlerde bir tiazid ve spironolakton gibi diüretik ilaçlarla birlikte kullanılırlar. Gereken durumlarda bu kombinasyona uygun bir beta-blokör veya anjiotensin reseptör blokörü ve digoksin eklenir. ADE inhibitörlerini tolere edemeyen (örneğin öksürük oluşan) hastalarda onlar yerine anjiotensin reseptör blokörleri kullanılır.

Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde ADE inhibitörleri hipertansiyon tedavisinde kullanılan onaylanmış günlük dozun üstündeki "hedef" dozlarda kullanılabilirler. Doz başlangıçta küçük tutulur; yakın gözetim altında doz iki haftada bir yavaş olarak artırılmak suretiyle hasta "titre" edilerek maksimum tolere edilebilir doza veya hedef doza çıkılır. Bu ilaçlardan bazılarının konjestif kalp yetmezliğindeki başlangıç ve hedef dozları aşağıdaki gibidir (genellikle günde 1 kez verilirler):

	Başlangıç günlük doz	**Hedef günlük doz**
Enalapril	2.5 mg	40 mg (2 kezde)
Fosinopril	10 mg	20-40 mg
Kaptopril	6.25-12.5 mg	150 mg (3 kezde)
Kinapril	2.5 mg	40 mg (2 kezde)
Lizinopril	2.5 mg	30-35 mg
Perindopril	2 mg	8 mg (aç karna)
Ramipril	1.25 mg	10 mg (2 kezde)
Silazapril	0.5 mg	5 mg
Trandolapril	0.5 mg	4 mg

İdame dozları genellikle hedef dozun yarısı kadar veya daha azdır.

Diüretik almakta olan hastalarda olduğu gibi konjestif yetmezlikli hastalarda intravasküler hacim deplesyonu (yani hipovolemi) ve hiponatremi varsa ADE inhibitörlerinin ilk dozu aşırı hipotansiyon yapabilir. Onun için ilk doz düşük tutulmalı, hasta gözetime alınmalı ve diüretik ilaç, 1–2 gün önce kesilmelidir. İki gün içinde doz artırılır ve daha sonra diüretiğe yeniden başlanabilir. Bu ilaçların konjestif kalp yetmezliği olgularında klasik (direkt) vazodilatörlere ve diüretiklere göre bir üstünlüğü, **böbrek kan akımını ve fonksiyonunu genellikle bozmamalarıdır**; aksine böbrek kan akımını ve böbrek fonksiyonunu düzeltme eğilimi gösterirler. Böbrek üzerinde koruyucu etki yaparlar. Diabetik nefropatinin tedavisinde kullanılırlar. Ancak renal kan akımının fazla azaldığı ağır konjestif yetmezlikli hastalarda intraglomerüler basıncı idame ettirebilmek için anjiotensine bağımlılık arttığından; ADE inhibitörleri, bunlarda böbrek yetmezliğine neden olabilirler.

Bilateral renal arter stenozu olgularında da böbrek itrah fonksiyonunun yeterli düzeyde tutulması için adaptif olarak renin salgılanması ve anjiotensin düzeyi fazlalaşmış olup böbrek çalışmasının anjiotensine bağımlılığı artmıştır. Böbrek itrah fonksiyonunun anjiotensine bağımlı olduğu durumlarda, plazmada ve glomerül dokusunda düzeyi artan anjiotensin kendisine fazla duyarlı olan glomerülün efferent arteriyolünü büzüp intraglomerüler kan basıncını yükselterek glomerüler filtrasyon hızını normale yakın düzeyde tutmaya çalışır (bkz. 88. Konu). Bu durumda da

ADE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri böbrek itrah fonksiyonunu kötüleştirirler ve akut böbrek yetmezliği yapabilirler. Böyle bir durumda bu iki tür anjiotensin antagonisti ilaç kontrindikedir; bunlar yerine böbrek kan akımını artıran direkt etkili vazodilatör ilaç kullanılır veya stenoz cerrahi olarak düzeltildikten sonra anjiotensin antagonisti ilaç kullanılmaya başlanır.

Aspirin ve benzeri prostaglandin sentez inhibitörü non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar ADE inhibitörlerinin konjestif kalp yetmezliğindeki yararını azaltırlar, mortalite ve morbiditeyi artırabilirler. Bu nedenle söz konusu hastalarda antitrombositik tedavi gerektiğinde aspirin pek tavsiye edilmez.

Anjiotensin reseptör blokörleri: Bu grup ilaçların farmakolojik etkileri, ADE inhibitörlerininkine benzer (bkz. 38. ve 88. Konu). ADE inhibitörleri gibi dokuda bradikinin ve diğer iltihap mediyatörü kininlerin yıkımını azaltıp bunların dokudaki düzeyini artırmamaları nedeniyle öksürük ve anjiyoödem yapma potansiyelleri düşüktür. ADEİ'lerle öksürük gelişen hastalarda onların iyi bir alternatifidirler. Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde halen ADEİ'ler kadar denenmemişlerse de şimdiye kadar yapılan denemeler bu indikasyonda uygun alternatifler olduklarını göstermiştir. Örneğin ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly) adlı denemede losartan konjestif kalp yetmezliğinde kaptopril ile karşılaştırılmış ve ikisinin klinik etkililiği benzer bulunmuştur (Pitt ve diğ, 1997); ancak losartanla yan tesirler daha azdır. ELITE II çalışmasının bulguları da bunu doğrulamıştır.

Sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı konjestif kalp yetmezliği tedavisinde en fazla denenen bir ilaç kandesartan ve valsartandır. Yeni çıkan "artanlar" henüz bu klinik durum için indikasyon almamıştır, hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar. Valsartanın akut myokard infarktusuna bağlı olarak gelişen sol ventrikül disfonksiyonunu önleyici ve tedavi edici etkinliği kanıtlanmıştır.

Konjestif kalp yetmezliğinde kandesartan başlangıçta günde 4 mg dozunda verilir ve en az 2 haftalık aralarla doz alınan yanıta göre günde 32 mg'lık hedef doza veya tolere edilebilen maksimal doza kadar artırılır. Valsartana günde 20 mg dozuyla başlanır ve tolere edildiği ölçüde benzer aralarla doz günde iki kez 160 mg'a kadar yavaş olarak artırılır.

Dozlamları, yan tesirleri ve kontrindikasyonları 38. Konuda belirtilmiştir. Ayrıca ADE inhibitörleri ile anjiotensin reseptör blokörlerinin temel farmakolojisine 88. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

II. Diüretikler

Diüretik ilaçlar, nefronların belirli segmentlerinde Na^+ ve su reabsorpsiyonunu inhibe ederek böbreklerden su ve tuz kaybını artıran ilaçlardır (bkz. 53. Konu). Daha önce açıklanan nedenlerle konjestif kalp yetmezliği sırasında meydana gelen su ve tuz tutulması (aşırı sıvı yükü) ile ödemi ortadan kaldırmak veya ortaya çıkmasını önlemek amacıyla bu sendromun tedavisi için diğer tür ilaçlar yanında sık olarak kullanılırlar. Hipervolemiyi düzeltip kalbin art-yükünü (preload) azaltırlar, vasküler konjestiyonu ve solunum zorluğunu düzeltirler. Ancak, aşırı dozda ve çok sık verilmemelidirler; bu takdirde dolaşan kan hacmini fazla azaltıp zaten varolan kalp debisi ve böbrek kan akımı azalmasını daha da azaltırlar, azotemiyi artırırlar ve sendromun diğer belirtilerini şiddetlendirirler.

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu semptom vermeyecek kadar hafifse veya semptom veren hafif bir yetmezlik varsa önce ADE inhibitörü düşünülür. Ödem ve aşırı sıvı retansiyonu varsa çoğu zaman onunla birlikte bir tiazid veya tiazid benzeri diüretik kullanılır. Böbrek fonksiyonu kreatinin klerensi 30 ml/dakika'nın altına inecek kadar bozulmuşsa tiazid ve benzerleri yeterli diürez/natriürez sağlayamaz. Bu durumda furosemid gibi bir kıvrım diüretiği kullanılır. Tiazid benzeri bir diüretik olan metazolon tiazid kullanımı ile ilgili kuralın dışında kalır ve böbrek fonksiyonu bozuk olan olgularda da kullanılabilir. Ancak bu ilaç Türkiyede pazarlanmamıştır.

Tek başına diüretik veya ADE inhibitörü yetmezlik belirtilerini yeterince düzeltmiyorsa bu iki tür ilaç ihtiyatlı bir şekilde kombine edilir (bkz. 39. ve 48. Konu). Daha güçlü bir diürez ve natriürez sağlanması gerekiyorsa tiazid veya benzeri bir ilaç furosemidle kombine edilir. Ancak bu durumda belirgin hipokaleminin eşlik ettiği sekonder hiperaldosteronizm ve diğer elektrolit bozuklukları oluşması riski artar. Bu kombinasyonun kullanılması durumunda kreatinin klerensi ve plazma potasyum düzeyinin periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilir.

ADE inhibitörü ve tiazid (veya benzeri) ve/veya furosemid kullanan ağır yetmezlikli hastalarda su ve sodyum atılmasını daha da artırmak için bunlara, aldosteron antagonisti potasyum tutucu bir diüretik olan **spironolakton** (günde 25 mg gibi) eklenir. Spironolakton eklenmesi diğer iki diüretiğin yaptığı hipokalemiyi engelleyebilir; ayrıca bu hastalarda mortaliteyi azalttığı da gösterilmiştir. Spironolaktonun kullanılamadığı hastalarda, özellikle akut myokard infarktusundan sonra gelişen, sol ventrikül işlev bozukluğu olan yetmezlik durumunda spironolakton yerine onun gibi potasyum tutucu bir diüretik olan **eplerenon** kullanılır. ADE inhibitörleri de, spironolakton ve eplerenon gibi hiperkalemi yapma potansiyeline sahip oldukları için bu iki tür ilaç doğrudan (tiazid veya benzeri olmaksızın) kombine edilirse hiperkalemi sorun yaratabilir. Aynı sorun anjiotensin reseptör blokörleri için de geçerlidir. Konjestif kalp yetmezliğinde kalp, Starling eğrisinin (bkz. 43.2) plato kısmında olduğu için bu ilaçların yaptığı hipovolemi ve ona bağlı venöz dönüş (art-yük) azalması kalp atış hacmini pek düşürmez ve olumsuz bir değişme yapmaz.

Tiazid diüretikler (örneğin hidroklorotiazid) tek başlarına veya kalp yetmezliğinde kullanılan diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilirler; ADE inhibitörü ve anjiotensin reseptör blokörü ilaçlarla sıklıkla birlikte kullanıldıklarından bu

ilaçları hidroklorotiazid ile birlikte içeren sabit kombinasyon halindeki ilaç müstahzarları pazarlanmıştır. Diüretiklerin tek başına kullanılmasının kalp yetmezliğinde her ne kadar belirtileri düzeltse de mortaliteyi azaltmadığı bulunmuştur; ancak spironolaktonla yapılan denemelerde mortalitenin azaldığı görülmüştür (BNF 56, 2008).

Sekonder aldosteronizm ve ona bağlı belirgin hipokalemi gelişme riski olan yukarıdaki durumlarda potasyum tutucu diüretik olarak,spironolakton yerine amilorid günde 5 mg ağızdan) kullanılabilir (Francis ve Cohn, 1990).

III. Konjestif Kalp Yetmezliğinin Vazodilatörlerle Tedavisi

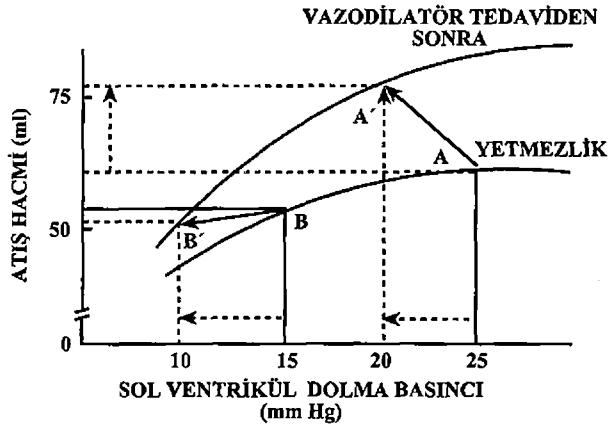
Kronik konjestif kalp yetmezliği sırasında, dolaşımın homeostazını sağlayan mekanizmaların aktivasyonu sonucu sempatoadrenal hiperaktivite geliştiği ve bunun, azalmış olan kalp debisini zaten zedelenmiş olan myokardı stimüle etmek pahasına artırmaya çalıştığı bu konunun başında belirtilmişti. Bu olaylar zinciri, damar yataklarını sempatoadrenal sistemin ve renin–anjiotensin sisteminin aktivasyonu sonucu büzer. Böylece total periferik damar rezistansını artırır; bu olay iki nedenle sakıncalı bir durumdur: (i) zaten azalmış olan kalp debisinin artırılmasını engeller ve (ii) ayrıca yorgun olan kalbin işini çoğaltır. Başka bir deyişle kronik konjestif kalp yetmezliğinde vücudun, yetmezliği kompanse etmek için aktive ettiği mekanizmalar herzaman uygun yönde çalışmazlar. Bu çelişkili fizyopatolojik durumun düzeltilmesi, vazodilatör ilaçların kronik konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılmasının temelini oluşturur. Vazodilatör ilaçlar kalp glikozidlerinden farklı olarak **akut kalp yetmezliğinin tedavisinde** de yararlıdırlar.

Vazodilatör ilaçların hepsi az veya çok, arteriyoler dilatasyon yaparlar ve böylece periferik damar rezistansını ve kalbin **ön-yükünü** (afterload) **düşürürler;** başta organik nitratlar olmak üzere bazılarının (sodyum nitroprusiat ve alfa–adrenerjik blokörler gibi) venüller üzerinde de belirgin dilatör (venodilatör) etkisi vardır ve bunlar kalbin **art-yükünü** (preload) ve dolayısıyla ventriküllerin diyasto-sonu hacmini ve dolma basıncını da düşürürler. Hidralazin esas olarak arteriyol dilatasyonu yapar ve venüllere pek dokunmaz.

Periferik damar rezistansını düşürmek suretiyle vazodilatör ilaçlar, kalbin ön-yükünün ölçüsü olan **sistolik impedansı azaltır ve böylece kalp debisini artırır.** Sistolik impedans, son ventrikülün ejeksiyon dönemi sırasında karşılaştığı dirençtir.Basitçe ejeksiyon sırasında herhangi bir andaki P/Q oranı ile belirlenir; burada P, o andaki aorta basıncı, Q ise o anda aortaya doğru kan akımıdır. Total periferik damar rezistansının düşürülmesi P'yi azaltarak sistolik impedansı azaltır.

Arteriyel basınç azalmasının ejeksiyonla ilgili fizyolojik parametrelere etkisi: Sistolik impedans azalmasının, **deneysel kalp–akciğer preparatlarında** sol ventrikül fonksiyonuna ilişkin **Starling eğrisini** dijitalin yaptığına benzer bir şekilde sola ve yukarı kaydırdığı gösterilmiştir (Şekil 42.7). Böylece sabit bir sol ventrikül dolma (diyastol–sonu) basıncı ile elde edilen atış hacmi, impedans düşükse, daha fazla olmaktadır. Ayrıca daha yüksek bir atış hacmi değeri daha düşük bir dolma basıncı ile (veya başka bir deyişle kalp hacminin küçülmesine karşın) elde edilmektedir (Şekil 42.5'te A → A' çizgisine dikkat ediniz). Bu, sistolik impedans azalmasının **kalbin daha verimli çalışmasını** sağladığını somut bir şekilde gösterir. Ancak şu nokta da gözden uzak tutulmamalıdır ki vazodilatörlerle tedavide aortadaki impedans düşürüldüğü sırada sol ventrikülün dolma basıncı çok fazla düşürülürse impedansın azalması atış hacmini artırmayabilir veya hafif azaltabilir (Şekil 42.5'te B → B' çizgisine bakınız). Bu nokta klinik uygulamada vazodilatör ilaç tedavisi sırasında bazen karşılaşılan başarısızlıkların temelini oluşturur.

Aortadaki basınç azalmasının kalbin verimi üzerindeki etkisi, **sol ventrikülün basınç–hacim kangalı eğrileri** üzerinden de değerlendirilebilir. Bu kangal insanda sol ventriküle balon–uçlu flotasyon kateteri yerleştirerek ventrikül–içi basıncı ve ayrıca, ekokardiyografi ile ventrikül hacmini izlemek suretiyle belirlenir. Bu kangalın temel nitelikleri Şekil 42.3'te gösterilmiştir. Vazodilatör ilaçların verilmesi sonucu aortadaki basınç düşmesinin, sol ventri-



Şekil 42.5. Sol ventrikülün dolma basıncı ile atış hacmi arasındaki ilişki şeklinde gösterilen **Starling** eğrisinin vazodilatör ilaçlarla yapılan tedavi sonucu değişmesi (alttaki eğri tedaviden önceki, üstteki ise sonraki ilişkiyi göstermektedir). Yükselmiş olan dolma basıncının vazodilatörler tarafından düşürülmesi atış hacmini artırır (A → A' okunun durumuna ve onun dikey eksendeki izdüşümüne dikkat ediniz).

Sol ventrikül dolma hacmi düşükse, onun vazodilatörlerle daha da düşürülmesi atış hacmini artırmaz, hatta düşürebilir (B → B' okunun durumuna ve dikey eksendeki izdüşümüne dikkat ediniz).

külün basınç–hacim kangalı üzerindeki olumlu etkisi, Şekil 42.3'te dijital için gösterilene benzer.

İlaçlar ve kullanılışları

Konjestif kalp yetmezliğinin bazı şekillerinde vazodilatörler, **tek başlarına veya sıklıkla diüretiklerle kombine olarak,** "dijitale gerek kalmaksızın" **kullanılabilirler** ve yetmezliğin hemodinamik bozukluklarını düzeltebilirler. Vazodilatörler daha önce belirtildiği gibi sadece kronik konjestif yetmezlikte değil, **akut yetmezlikte de** etkilidirler. Akut durumlarda en fazla kullanılan vazodilatörler i.v. infüzyonla verilen nitrogliserin ve sodyum nitroprusiyattır. İkinci ilaç hem venüllerde hem de arteriyollerde dilatasyon yapar; böylece hem art-yükü ve hem de ön-yükü düşürür; nitrogliserin infüzyon hızı düşükse sadece venülleri genişletir ve sadece art-yükte azalma yapar; infüzyon hızı artırıldığında ön-yükü de azaltır.

Vazodilatörlere **iyi yanıt veren kronik yetmezlikli olgular,** istirahat halinde ventriküler sistolik fonksiyonu görece yeterli derecede olan, fakat diyastolik fonksiyonu bozulmuş ve ventrikül uyuncunun (compliance) azalması sonucu ventriküler dolma basıncı belirgin şekilde yükselmiş normal sinus ritmli olgulardır. Bu hastalarda dijitalin terapötik yararı kısıtlıdır; buna karşılık vazodilatörler ve diüretiklerle kalbin dolma koşullarının düzeltilmesi yani art- ve ön-yükün azaltılması ile bir süre için olsun düzelme sağlanabilir. Atriyum fibrilasyon ve flateri varsa veya sistolik ventriküler fonksiyon bozulmuşsa dijital kullanılması esastır. Vazodilatörler ve diüretiklerle yapılan tedavinin, akut myokard infarktusu ve infarktus sonrası dönem gibi kalbin dijitalin terapötik etkisine duyarlığının azaldığı, fakat aritmojenik etkisine duyarlığının arttığı durumlarda gelişen konjestif yetmezliğin tedavisinde de önemi vardır. Ayrıca primer kardiyomyopati, koroner kalp hastalığı, mitral veya aorta kapakçığı yetmezliği ve hipertansiyona bağlı olarak gelişen konjestif kalp yetmezliklerinin tedavisinde de vazodilatör ilaçlarla tedavinin yararı vardır. Bu indikasyonlarda diüretiklerden başka, gerekirse pozitif inotrop etkili, fakat kalbin oksijen tüketimini fazla stimüle etmeyen, bir sempatomimetik ilaçla da (dopamin, dobutamin, salbutamol ve efedrin gibi) kombine edilebilirler. Diüretiklerle kombine edildikleri zaman; böbrek kan akımını artırmak suretiyle, diüretiklere başlangıçta yanıt vermeyen olgularda vazodilatörler diüretik etkiyi potansiyalize edebilirler.

Bir süre vazodilatörler ve diüretiklerle tedavi edilen hastalarda düzelme sürdürülemezse tedavi rejimine anjiotensin antagonistleri ve dijital de eklenir. Ayrıca başlangıçtan beri dijitalle tedavi edilen hastalarda dijitale karşı refrakterlik geliştiğinde ona ilave olarak vazodilatörler kullanılabilir ve yeniden düzelme yapabilir.

Bundan önceki kısımlarda sunulan **anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri** ve **anjiotensin reseptör blokörleri** (tek bir adla **anjiotensin antagonistleri**) aynı zamanda vazodilatör ilaç türü sayılırlar.

Oral vazodilatörler ile kronik konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi yaklaşık 25 yıldır yapılan bir uygulamadır. Bu tedavinin yararı A.B.D.'de 642 erkek hastada yapılan Vasodilator Heart Failure Trial adlı yaklaşık 3 yıl süren bir denemede incelenmiştir. Sınıf II ve sınıf III kalp yetmezliği kategorisine giren bu hastalarda, **hidralazin (günde 300 mg) ve izosorbid dinitrat (günde 160 mg) kombinasyonu** ile yapılan tedavinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu belirgin şekilde artırdığı ve 2. ve 3. yıllar arasındaki mortalitenin plasebo alan gruba göre yaklaşık % 35 kadar azaldığı bulunmuştur. Ancak, prazosin (20 mg/gün) alan grupta ejeksiyon fraksiyonu ve mortalitedeki değişme plasebo grubununkinden farklı olmamıştır. Bu denemede bütün gruplardaki hastalar sözü edilen ilaçlar yanında diüretik ve digoksin kombinasyonu almışlardır.

Uygulama: Vazodilatör ilaçlar **akut konjestif kalp yetmezliğinde,** genellikle **i.v. infüzyon** şeklinde hastanede uygulanırlar; infüzyon duruma göre birkaç gün sürebilir. Bu uygulamanın mutlaka hastanede yapılması gerekir; ayrıca hastaya Swan–Ganz kateteri uygulanarak pulmoner arterin diyastolik basıncı aracılığı ile sol ventrikülün dolma basıncının izlenmesi tavsiye edilir. Bu tavsiye, **sodyum nitroprusiat** gibi venöz dönüşü büyük ölçüde azaltan bir ilaç uygulandığında özellikle önemlidir. Burada vurgulanması gereken diğer bir nokta, akut tedavide intravenöz yoldan kullanılan sodyum nitroprusiat birden kesilirse bazı kimselerde tehlikeli rebound hipertansiyon halinin oluşmasıdır (bkz. 38. Konu). Bu ilaç başlangıçta 10-15 μg/dakika hızında infüze edilir, gerekirse 5-10 dakikada bir hız artırılarak olağan doz aralığı olan 10-200 μg/dakika düzeyine çıkarılır, en fazla 3 gün infüzyon yapılır. Akut kalp yetmezliğinde nitrogliserin uzun etkili bukal tablet şeklinde semptomlar düzelene kadar 5 mg dozunda ağızdan yinelenerek verilebilir.

Konjestif kalp yetmezliğinin **kronik tedavisi** için **ağız yolundan kullanılan vazodilatörler tercih edilir** ve tedavi hastanede başlatılır. Bunlardan halen en sık kullanılan izosorbid dinitrat ve hidralazin kombinasyonudur. **Hidralazin** ağızdan günde 3-4 kez 25 mg verilir, günlük doz gerekirse 2 günde bir artırılarak günde 4 kez 50-75 mg'a yükseltilebilir. **İzosorbid dinitrat** ağızdan tercihan yavaş salan tablet şeklinde 12 saatte bir 20-80 mg dozunda verilir. **Nitrogliserin** de uzun etkili bukal tablet şeklinde günde 3 kez 5 mg verilir, günlük doz ağır olgularda 30 mg'a çıkarılır (bu tablet şekli halen Türkiyede pazarlanmamıştır). Günde 60 mg'a kadar varabilen dozda nitrogliserin, TTS (flaster) şeklinde de uygulanabilir. Prazosin ve fentolamin gibi alfa-adrenerjik reseptör blokörleri vazodilatör olarak tercih edilmezler.

B tipi insan natriüretik peptidi (hBNP) olan **nesiritid** adlı ilaç, hücre membranı üzerindeki reseptörü aracılığı ile guanilil siklaz-siklik GMP sistemini uyarmak suretiyle damar düz kaslarını gevşeterek güçlü vazodilatasyon yapar, arteriyel kan basıncını ve akciğer veç basıncını düşürür. En sık görülen yan tesiri hipotansiyondur. İstirahat halinde bile dispne gösteren akut dekompansasyonlu ağır konjestif kalp yetmezliği olgularında kullanılır. Sistolik kan basıncı 100 mm Hg'nin altında ise ihtiyatlı

olunmalı, 90 mm Hg'nin altında hiç kullanılmamalıdır. Başlangıçta i.v. injeksiyonla uygulanır ve sonra i.v. infüzyonla devam edilir.

IV. Kalp Glikozidleri (Dijitaller)

Tıpta kullanılan kalp glikozidleri, genellikle **Digitalis purpurea** (erguvani yüksük otu) ve **Digitalis lanata** (beyaz yüksük otu) adlı iki dijital türünün yapraklarından elde edilir. İlkinden elde edilen aktif glikozid **dijitoksin,** ikinciden elde edileni **digoksin**'dir. Günümüzde kalp glikozidi olarak **digoksin** ve daha küçük ölçekte olmak üzere dijitoksin kullanılır. Türkiyede halen sadece digoksin pazarlanmıştır.

Kalp glikozidlerinin farmakolojik etkileri

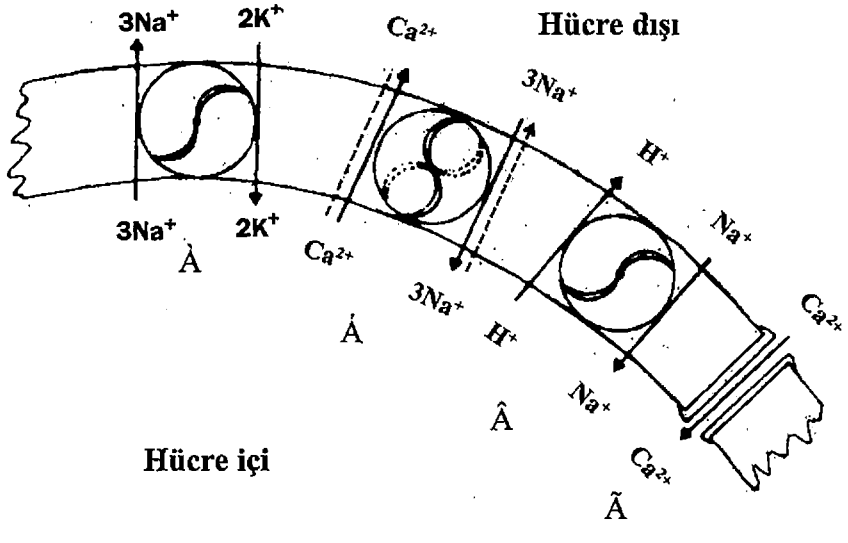
Pozitif inotrop etki: Kalp glikozidlerinin tedavide başlıca kullanılma yerlerinin kalp yetmezliğinin tedavisi olduğu yukarıda belirtilmiştir. Bu kullanılış yerinde ilacın terapötik değeri ile ilgili en önemli tek özelliği myokardın kontraktilitesini artırması (yani mekanik etkisi) ve bu etkiyi yaparken myokardın oksijen tüketimini önemli ölçüde fazlalaştırmaması veya duruma göre azaltabilmesidir. Kalbin yaptığı mekanik iş ile bu işi yaparken tüketilen oksijen miktarı arasındaki oran diye tanımlanan **kalp verimi,** kalp glikozidleri tarafından artırılır:

$$\text{Kalp verimi} = \frac{\text{Kalbin yaptığı iş}}{\text{Tüketilen oksijen}}$$

Kalp glikozidlerinin kontraktilite üzerine olan etkileri **primer** bir etkidir, kalbin atış sayısını azaltmalarının sonucu değildir. Kalbin innervasyonu ile de ilişkisi yoktur. Kedi ve benzeri memeli hayvanların kalbinden çıkarılan **izole papiler kaslar,** oksijenlenen fizyolojik sıvılar içinde elektriksel stimülasyon altında belirli bir frekansta çalıştırılırken birkaç saat içinde "yetmezliğe" benzer bir durum gösterirler, kontraksiyon amplitüdleri düşer, bu sırada ortama ufak miktarda kalp glikozidi katılırsa kontraksiyon amplitüdü normale döner. Yarı–izole bir preparat diye nitelendirilebilen memeli **kalp–akciğer preparatlarında** da deneysel olarak meydana getirilen kalp yetmezliği hallerinde kalp glikozidleri yetmezliği aynı şekilde düzeltebilirler.

Kalp glikozidleri, kontraktilite üzerinde artırıcı (pozitif inotrop) etkilerinin sonucu olarak, **sistolik disfonksiyona bağlı konjestif kalp yetmezliğinde** aşağıdaki düzeltici olaylara neden olurlar:

(i) Kalp yetmezliği hastalarının azalmış olan kalp atış hacmini ve debisini artırırlar. **(ii)** Kalbin tonusunu artırırlar ve yetmezlik halinde büyümüş olan kalbin diyastolik hac-



Şekil 42.6. Myokard hücre membranında (sarkolemmada) bulunan ve kalp glikozidlerinin birincil ve ikincil etki yerlerini teşkil eden iyon transport sistemleri (transportörler), **1. Na^+, K^+ –ATPaz:** Kalp glikozidlerinin birincil etki yerini teşkil eder. Bazı araştırmacılara göre bu proteinin dış yüzündeki bir nokta, "dijital reseptörü"nü teşkil eder. Üç Na^+ iyonunun dışarı çıkışına karşı 2 K^+ iyonunun içeri girişi şeklindeki stokiometri nedeniyle hücreden pozitif yük kaybı olur; elektriksel yük gidiş gelişindeki asimetri nedeniyle, pompa **elektrojenik (depolarizasyon yapıcı) etkinlik gösterir. 2. Na^+ – Ca^{2+} değiştokuş (exchanger) sistemi:** Bu sistemle yapılan her bir Ca^{2+} iyonu hareketine ters yönde 3 Na^+ hareketi eşlik eder. Bundan önceki sistem gibi asimetrik elektriksel yük hareketine neden olur. Ancak her bir iyon türünün hareketi membranın polarizasyon durumuna göre sürekli yön değiştirdiğinden net elektrojenik etkinliği düşüktür. Hücre depolarize edildiği esnada (sistolde) net (+) yük kaybı artar yani üç Na^+ dışarı ve Ca^{2+} içeri gider; hücre içi negatifleştiğinde yani hücre hiperpolarize edildiğinde (diyastolda) net (+) yük girişi olur yani Na^+ içeri ve Ca^{2+} dışarı gider. **Hücre içi Na^+** düzeyinin artması, Ca^{2+} gidiş gelişini etkiler ve Ca^{2+} düzeyinde sekonder yükselme yapar. **3. Na^+– H^+ değiştokuş sistemi:** Hücre içi pH'nin homeostazına katkıda bulunan bir sistemdir. Bir H^+ çıkışına bir Na^+ girişi eşlik eder. Kalp glikozidlerinin yaptığı Ca^{2+} düzeyi yükselmesi, hücre–içi H^+'yi artırarak bu yoldan Na^+ girişini hızlandırır. Bu sistem deneysel peparatlarda bir diüretik olan amilorid ile selektif olarak inhibe edilir. **4. Yavaş Ca^{2+} kanalı :** Hızlı sodyum kanalı ile birlikte myokard hücresinin depolarizasyonunu sağlayan kanallardır. Voltaja–bağımlı bir şekilde açılıp kapanırlar. Ca^{2+}'un hücre içinden, çok yüksek konsantrasyon gradiyentine karşı dışarıya pompalanmasını sağlayan Ca–ATPaz (kalsiyum pompası) ve ayrıca Ca^{2+}'un depolanmasında rol oynayan sarkoplazmik retikulumun kalsiyum pompası bu şemada gösterilmemiştir.

mini azaltırlar. **(iii)** Sistol sonunda ventrikül içinde kalan rezidüel kan hacmini ve ortalama diyastol basıncını azaltırlar. Düşmüş olan ejeksiyon fraksiyonunu yükseltirler. Yükselmiş olan santral ve periferik venöz basınç ve akciğer veç basıncını azaltırlar. Sonuçta kapilerlerin hidrostatik basıncı azalacağı için ödemi ortadan kaldırırlar. Genişlemiş olan interstisyel sıvı kompartmanı mobilize edilir ve diürez meydana gelir. **(iv)** Myokardın azalmış olan kontraksiyon hızını (dP/dt oranını) ve amplitüdünü artırırlar, sistol süresini kısaltırlar ve böylece diyastol süresini uzatırlar; ventriküller diyastol esnasında dolmak için daha fazla zaman bulurlar. Bunda ilacın negatif kronotrop etkisinin de katkısı vardır. **(v)** Glikozidin etkisi altında, artan kalp debisine paralel olarak böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Böbrek kan akımının azalması sonucu yetmezlikli hastada ortaya çıkan renin–anjiotensin–aldosteron sistemi üzerindeki stimülasyon kalkar. Tübüllerde sodyum ve su reasorpsiyonu azalır. Sonuçta kan hacmi ve su ve tuz retansiyonu azalır. Bu durum da ödemin ortadan kalkmasına katkıda bulunur. **(vi)** Yetmezlikli hastada küçülmüş olan diferansiyel kan basıncını artırırlar. **(vii)** Deneysel kalp–akciğer preparatında yetmezlik halinde Starling'in kalp yasasını temsil eden eğriyi sola ve yukarı doğru kaydırırlar (Şekil 42.2).

Normal kalpteki pozitif inotrop etkileri: Kalp glikozidleri normal kalpte de kalbin kontraktilitesini artırırlar. Sistol süresini kısaltırlar ve sistol esnasında ventrikül–içi basınçta gelişen artmanın hızını (dP/dt) artırırlar. Sistolün kuvvetlenmesine bağlı olarak kalbin sistol sonundaki hacmi ufalır. Söz konusu etkiler kalbin sempatik innervasyonundan bağımsızdır.

Normal kalp, glikozidlerin **kalbin kronotropisi üzerindeki etkilerine ve aritmojen etkilerine genellikle yetmezlik halindeki kalp kadar duyarlıdır.**

Pozitif inotrop etkinin hücresel mekanizması: Kontraktilitedeki artma esas olarak, myokard hücre membranındaki **Na^+, K^+'a-bağımlı ATPaz**'ın inhibisyonu ve buna bağlı olarak intraselüler serbest Ca^{2+} düzeyinin artması ile ilgilidir. Bu enzim, membranda Na^+ ve K^+'un birbirine kenetlenmiş olarak zıt yönde aktif transportundan sorumlu **sodyum pompasının** (diğer adıyla sodyum–potasyum pompası) esasını oluşturur. Böylece konsantrasyon gradiyentine karşı Na^+'un hücre dışına atılması ve K^+'un hücre içine girişi sağlanır; depolarizasyon ve repolarizasyon olaylarının, bu iyonların dengesi üzerinde uzun süredeki bozucu etkisi önlenir. Enzimin, hücrenin iç yüzünde ATP'yi hidroliz etmesi ile oluşan enerji, aktif transport için gerekli gücü sağlar (Şekil 42.6). Bu pompa dolaylı olarak Na^+ - Ca^{2+} değiştokuşuna katkıda bulunur.

Terapötik dozlarda vücut sıvılarında oluşan konsantrasyonlarda kalp glikozidlerinin sözkonusu enzime belirgin afinite gösterdikleri ve onu, reversibl ve doyurabilir bir biçimde bağlanmak suretiyle inhibe ettikleri trityumlanmış dijital ile yapılan deneylerle gösterilmiştir. Çeşitli dijital türevlerin Na^+, K^+'a–bağımlı ATPaz enzimini inhibe etme güçleri ile pozitif inotrop etki oluşturma güçleri arasında yakın bir korrelasyon vardır. Bunlara ve diğer bazı bulgulara dayanarak **dijital reseptörünün** sözkonusu enzim molekülü üzerindeki belirli bir noktadan ibaret olduğu ileri sürülmüştür.

Dijitaller tarafından sodyum pompasının inhibisyonu, myokardın kontraktilitesini, eksitasyon–kontraksiyon kenetini teşkil eden Ca^{2+} aracılığı ile dolaylı bir şekilde etkiler. Önce şurası belirtilmelidir ki myositlerde serbest Ca^{2+} düzeyi normal olarak sistolde yükselip diyastolde azalarak siklik bir seyir gösterir ve glikozidler sistoldeki artmayı daha da artırırlar; yüksek dozda diyastoldeki düzeyi de artırılabilirler. İntraselüler Ca^{2+} düzeyinin artmasında myosit membranındaki **Na^+ – Ca^{2+} değiştokuşunun** (Na^+ – Ca^{2+} exchanger), hızlandırılması önemli rol oynar. Ca^{2+} ve Na^+'un eksitabl hücrelere girişi ve çıkışının yollarından sadece biri olan bu **voltaja–bağımlı mekanizma,** adı geçen iki iyonun, membran potansiyelinin durumuna göre bir siklus esnasında iki yönlü hareketine neden olur; şöyle ki polarize durumda (diyastolde) Ca^{2+} dışarı çıkar; depolarize durumda (sistolde) Ca^{2+} içeri girer; bir Ca^{2+} iyonunun bir yöndeki hareketine aksi yönde (değiş–tokuş ile) 3 Na^+ iyonunun hareketi eşlik eder. Glikozidler tarafından sodyum pompasının inhibisyonu sonucu intraselüler Na^+ düzeyinin yükselmesi, Ca^{2+}'un değiştokuş suretiyle içeri girişini artırır ve dışarı çıkışını azaltır. Sonuçta sitoplazmada serbest Ca^{2+} düzeyi artar ve kontraksiyon güçlenir. Ca^{2+} düzeyinin belirtilen şekilde artması gerçekte ufak ölçüde olur, fakat diğer bazı mekanizmalarla **amplifiye** edilir. Şöyle ki: **(i)** Böyle bir artma bir pozitif feedback sinyali gibi hareket ederek başka bir mekanizmayla (depolarizasyon sırasında açılan yavaş Ca^{2+} kanalları içinden) Ca^{2+} girişini artırarak sistoldeki intraselüler Ca^{2+} düzeyini daha da artırır. **(ii)** Ayrıca hücre içi Ca^{2+} düzeyinin yükselmesi pH'yi düşürür (H^+ düzeyini artırır); bunun sonucu olarak, amiloridle inhibe edilme özelliği olan **Na^+ – H^+ değiştokuşu** aktive edilir. H^+'nın dışarı çıkışı artarken Na^+'un içeri girişi artar ve bu da intraselüler Ca^{2+} düzeyinin daha da yükselmesine yol açar. **(iii)** Pozitif inotrop etkiye katkı yapan daha az önemli myosit–dışı bir olay da vardır; bu, kalp glikozidlerinin kalpteki adrenerjik (sempatik) sinir uçlarında noradrenalin geri-alımını (re–uptake'ini) inhibe etmesi ve bu nörotransmiter'in sinaptik etkinliğini artırmasıdır; noradrenalin yavaş Ca^{2+} kanallarından myokard hücresine Ca^{2+} girişini artırır.

Kalp glikozidlerinin kalp ile ilgili **temel toksik etkileri** eksitabiliteyi artırmaları ve iletimi bozmalarıdır. Bunlar glikozidlerin myokardın elektrofizyolojisinde yaptıkları değişikliklerle ilgilidir.

Kalp ile ilgili diğer etkileri

Kalbin atış hızı ve A–V iletim hızı üzerine etkileri: Kalp glikozidleri gerek kalp yetmezliği olan hastalarda gerekse normal kimselerde kalp atış sayısını azaltırlar (negatif kronotrop etki). **Küçük dozlardaki azalma esas itibariyle, glikozidin indirekt etkisine bağlıdır;** sinoatriyal düğüm üzerindeki vagal tonusu artırarak **atış hızını yavaşlatırlar.** Böylece kalbe özgü parasempatomimetik etki ya-

parlar. Bu etkileri, atropinle veya deney hayvanında bilateral vagotomi ile ortadan kaldırılır. Daha büyük dozlarda, sinoatriyal düğümde üretilen impulsların sayısını direkt etkileri ile azaltırlar; bu, atropinle antagonize edilmez.

Kalp yetmezliği halinde kardiyotonik glikozidlerin yaptığı negatif kronotrop etkide katkısı olan ilave bir faktör, yetmezlikte refleks olarak kalp hızlanmasına neden olan bazı hemodinamik bozuklukların tedavi ile ortadan kaldırılmış olmasıdır.

Kalp glikozidleri impulsun atriyoventriküler iletim sisteminde akışını yavaşlatırlar (**negatif dromotrop etki**). Bu durum kendini EKG'de P–R mesafesinin uzaması ile gösterir. İletimin depresyonunda, ilacın A–V düğüm üzerindeki vagal indirekt etkisi yanında, direkt etkisinin de (özellikle yüksek dozda) katkısı vardır. Atriyum flateri veya fibrilasyonu olgularında, kalp glikozidleri ventriküllerin atış hızını yavaşlatırlar; bu olayda A–V düğümün refrakter periyodunun uzatılması sonucu, atriyumdan gelen yüksek frekanslı impulsların ventriküle geçme oranlarının azaltılması önemli rol oynar. Glikozidler yüksek dozlarda, sinoatriyal düğümde ve A–V düğümde **tam bir blok** oluşturabilirler.

Kalbin eksitabilitesi, otomatizması ve refrakter periyodu üzerine etkileri: Kalp glikozidleri ufak dozlarda kalbin **eksitabilitesini** artırırlar, büyük dozlarda ise azaltırlar.

Kalp glikozidleri doz yükseldikçe daha fazla olmak üzere Purkinje liflerinde **otomatizmayı** artırırlar. Buna bağlı olarak ektopik odaklar etkinlik kazanır ve ventriküler ekstrasistoller (ventriküler ektopik atışlar) meydana gelir. Ekstrasistollerin ortaya çıkması dijital konsantrasyonunun toksik düzeye eriştiğini gösteren ilk belirtilerden birini oluşturur. Bu ilaçlara bağlı tipik bir ekstrasistol şekli **bigeminidir;** nabızda iki atıştan sonra uzunca süren bir ara ile kendini belli eder (pulpus bigeminus). Bu aritmi şeklinde ventriküller, sinus düğümünden gelen bir impuls ile kasılırlar; fakat, sinus düğümünden kalkan daha sonraki impuls ventriküle erişmeden önce ventriküller, ektopik odaktan kalkan impuls ile ikinci (erken) bir kasılma yaparlar. Vücutta glikozid konsantrasyonu daha da artarsa ventriküler taşikardi meydana gelir; bu durumda ventriküller, ventrikül kası ve Purkinje şebekesi içindeki bir veya birkaç ektopik odakta hızlı bir şekilde üretilen impulslarla kasılırlar. Bu sırada A–V düğümde kısmi ve bazen tam blok gelişmiş olabilir. Nihayet Purkinje liflerinde otomatizmanın daha da artması ve iletimin inhibe edilmesi, **ventrikül fibrilasyonuna** ve girişim yapılmadığı takdirde ölüme neden olabilir. Dijital intoksikasyonuna bağlı olarak gelişen fibrilasyonda, elektrik akımıyla defibrilasyon zordur.

Ektopik atışlar ve ventrikül taşikardisi esas olarak hücre–içi potasyum düzeyinin azalmasından kaynaklanan art–depolarizasyon olayına bağlıdır (bkz. 41. Konu). Kalp glikozidlerinin yüksek dozlarda ventrikülde taşiaritmi ve fibrilasyon yapmalarında, ayrıca, bu ilaçların aşağıda belirtildiği gibi, **santral sinir sistemini** etkileyerek kalpte aşırı bir sempatik uyarıma neden olmalarının da katkısı vardır.

Kalp glikozidleri, atriyumda **refrakter periyodu** vagal etkileri ile kısaltırlar ve direkt etkileri ile uzatırlar. Net tesir bu iki yöndeki etkinin cebirsel toplamına bağlıdır.

Kalbin otonomik sinirsel kontrolu üzerindeki etkileri: Kalp glikozidleri **otonom sinir sistemi** üzerindeki etkileri nedeniyle kalbi dolaylı şekilde de etkilerler. Küçük dozlarda uygulandıklarında **kalpte parasempatik tonusu** artırırlar. Doz yükseldiğinde ve özellikle toksik doz sınırına çıkıldığında ilave olarak **sempatik tonusu** ve adrenal medulladan katekolamin salıverilmesini artırırlar.

Bu ilaçların kalpte parasempatik ve sempatik etkinliği artırmalarının mekanizması sırasıyla 9. Baskıda (bkz. 1. Cilt, s.528) ve 10. Baskıda (bkz. s.530) açıklanmıştır.

EKG Üzerine Etkileri: T dalgasının yukarı doğru olduğu EKG türevlerinde dijital T'yi basıklaştırır, izoelektrik çizgiyle birleştirir veya tersine çevirir. ST segmentini deprese eder; ancak QRS kompleksi aşağı yönelik ise bazen bunun tersi olur. Söz konusu etkiler dijital tedavisi yanında myokard iskemisi için de tipiktir. Hastanın dijital aldığı bilinmiyorsa bu durum yanılmaya neden olabilir.

EKG üzerinde kalp glikozidlerinin mutad dozlarda ortaya çıkan ikinci önemli etkisi **PR intervalinin** doza bağımlı bir şekilde uzamasıdır; atropin verildiğinde ortadan tamamiyle veya büyük ölçüde kalkar. Diğer etkilerine 11. Baskı s.449'te değinilmiştir.

TABLO 42.3

Dijitoksin ve digoksin'in başlıca farmakokinetik özellikleri

Farmakokinetik özellik	Digoksin	Dijitoksin
Oral biyoyararlanım	% 60–80	% 90–100
Plazma proteinlerine bağlanma oranı	% 27	% 90
Terapötik plazma konsantrasyonu	0.5–2.0 ng/ml	10–35 ng/ml
Başlıca eliminasyon yolu	Böbreklerden itrah	Karaciğerde biyotranformasyon
Eliminasyon yarılanma ömrü	30 saat	7 gün

Kalp glikozidlerinin farmakokinetiği ve kullanılışları ile ilgili özellikleri

Kalp glikozidlerinin farmakokinetiği: Kalp glikozidlerinin farmakokinetiği ile ilgili başlıca parametreler Tablo 42.3'te gösterilmiştir.

Digoksin genellikle ağız yolundan verilir ve % 60–80 oranında ve ince barsağın proksimal kısmından absorbe edilir.

Digoksin intramüsküler injeksiyon yerinden, çizgili kas dokusuna afinitesi nedeniyle, mide–barsak kanalından olana göre daha yavaş ve düzensiz absorbe edilir. Bu yoldan kullanılması tavsiye edilmez. Parenteral uygulanması **intravenöz yoldan** yapılmalıdır. Uvabain gibi liposolübilitesi düşük glikozidler gastrointestinal kanaldan absorbe edilmez.

Adsorban etkili antasidler (magnezyum ve aluminyum bileşikleri gibi), metoklopramid, kolestiramin, sulfasalazin ve neomisin gibi **ilaçlar** ve fazla selülozlu bitkisel besinler ağız yolundan alınan digoksin'in absorpsiyonunu azaltırlar.

Kalp glikozidleri plazmada albümine değişik oranda bağlanmış olarak bulunurlar. Digoksin ve diğer kalp glikozidleri kalp ve çizgili kas dokusunda fazla toplanıp birikirler. Myokarddaki digoksin konsantrasyonu plazmadakinin 20–100, hatta daha yüksek katıdır.

Farmakolojik etkinin derecesi plazmadaki digoksin konsantrasyonunu genellikle yakından izlemez. Kalp glikozidleri i.v. yoldan verildiklerinde bile etkilerinin başlaması için bir **latent periyodun** geçmesi gerekir. Digoksin i.v. verildiğinde farkedilebilir bir etki yaklaşık 5–30 dakika başlar ve 1.5-3 saatte maksimuma erişir. Etki ile ilgili bu gecikme ilacın dağılmasındaki ve kalpteki etki yerinde toplanmasındaki gecikme ile veya belki de dokuda etkin bir metabolite dönüşmesinin gerekmesi ile açıklanır.

Plazma düzeyi ile farmakolojik veya terapötik etki arasında genellikle uyum olmayışı, sürekli ilaç verilişinde plazma düzeyi platoya eriştiğinde de görülür. Bu nedenle dijital tedavisi sırasında dozun individüalize edilmesi ve, özel deyimi ile, dozun hastadaki terapötik yanıta göre "titre" edilmesi esastır.

Kalp glikozidlerinin önemli bir özelliği toksik/terapötik plazma konsantrasyonu oranlarının 1.5–2 kadar olmasıdır. Bu, güvenlik oranlarının çok düşük olduğunu gösterir. Örneğin digoksin'in terapötik plazma konsantrasyonu 0.5–2 ng/ml'dir ve bu konsantrasyon 3 ng/ml'ye çıkarsa deneklerin çoğunda toksik belirtiler ortaya çıkar; bazı kimselerde bu durumun 2 ng/ml sınırının üstünde oluştuğu gözlenmiştir.

Hastaların çoğunda, **digoksin**'in % 80'inden fazlası değişmeden böbreklerden itrah edilmek suretiyle elimine edilir. Böbrekten digoksin itrahı, esas olarak **glomerüler filtrasyon** suretiyle olur; az bir kısmı tubuluslardan salgılanır. Digoksin itrahının önemli bir göstergesi glomerüler itrah fonksiyonunun göstergesi olan **kreatinin klirensi**dir. Yaşlanma veya böbrek fonksiyon bozukluğu sonucu kreatinin klirensinin azaldığı durumlarda digoksin'in eliminasyonu yavaşlar ve eliminasyon yarılanma ömrü uzar.

Kreatinin klirensindeki azalmaya göre digoksin dozunun azaltılması aşağıdaki şekilde yapılabilir:

Kreatinin klirensi	Günlük digoksin dozu
50–79 ml/dak	0.25 mg
26–49 ml/dak	0.1875 mg
10–25 ml/dak	0.125 mg

Kalbin dijitale duyarlığını etkileyen faktörler: Çeşitli faktörler direkt olarak veya ilacın farmakokinetiğini değiştirmek suretiyle myokardın dijitale duyarlığını azaltırlar ve çoğaltırlar. Bunlar 11. Baskı 42. Konuda açıklanmıştır. **İleri yaşlarda** böbrek itrah fonksiyonunun yaşlanma ile orantılı bir şekilde azalması, yaşlıların digoksine duyarlığını artırır ve dozun azaltılmasını gerektirir Öte yandan, yenidoğanlarda ve bebeklerde myokardın dijitale duyarlığı azdır; bunun bu yaşlarda myokarddaki reseptör dansitesinin az oluşu ile ilgili olduğu sanılmaktadır. **Hipokalemi,** kalp glikozidlerinin myokard hücrelerindeki reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştırır ve dijitalin kalp üzerindeki etkinliğini ve kardiyotoksisitesini artırır. **Hipomagnezemi** de, hipokalemi gibi dijital toksisitesini artırır.

Hiperkalsemi, dijitale karşı myokardın duyarlığını artırır; önceki bölümlerde belirtildiği gibi dijitalin hücresel düzeydeki etkilerinin bir kısmında hücre–içi kalsiyum iyonu ve membranda kalsiyuma bağımlı yavaş akım önemli rol oynar. Ülkemizde injeksiyonluk kalsiyum preparatları oldukça sık kullanılır ve dijital almakta olan hastalarda i.v. kalsiyum injeksiyonu sonucu ölüm olayı kaydedilmiştir. Dijitallenmiş hastalara kalsiyum injeksiyonu kontrindikedir.

Kullanılışları: Furosemid gibi **güçlü diüretiklerin ortaya çıkması, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi** ve **kalp yetmezliğinin vazodilatör ilaçla tedavisi** yaklaşımları konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde dijital kullanılmasını azaltmıştır. Bu üç yaklaşım, dijital gibi myokard üzerindeki stimülasyonu artırmaz, aksine myokardın yükünü azaltır. Ancak şurası da vurgulanmalıdır ki konjestif kalp yetmezliğinin bazı şekillerinde (atriyum fibrilasyonunun eşlik ettiği konjestif kalp yetmezliği gibi) kalp glikozidleri, eski önemlerini halen de korumaktadır. Ancak dijitallerin myokard üzerinde yaptıkları stimulus bu Konunun başında belirtildiği gibi her ne kadar görece "en fizyolojik" bir stimulus da olsa, hemodinamik kompansasyon için aşırı etkinlik gösteren sempatoadrenal sistem ve renin-anjiotensin sistemi tarafından tetiklenmiş aşırı hemodinamik yük altında uzun süredir çalışan "aşırı yükleme kardiyomyopatisi"ne uğramış myokardı daha da stimüle etmenin akılcı bir yaklaşım olup olmadığı bazı uzmanlarca tartışılmaktadır.

Kalp glikozidlerinin terapötik etkililik derecesi, kalp yetmezliğinin etyolojisine ve myokardda mevcut zedelenmenin ağırlığına göre değişir.

Kalp glikozidleri, kural olarak kalp debisinde azalmanın eşlik ettiği ve ventriküllerin diyastolik fonksiyonunun değil, sistolik fonksiyonunun bozulduğu kronik konjestif kalp yetmezliği tiplerinin kronik tedavisi için yararlı olan ilaçlardır. Bu indikasyonlardan, özellikle fazla kronikleşmiş, sol ventrikül dilatasyonu fazlalaşmış, ejeksiyon fraksiyonu fazla azalmış ve üçüncü kalp sesi ortaya çıkmış olgularda etkilidirler. Semptomları düzeltirler, ekzersize (efora) toleransı artırırlar ve yetmezliğin alevlenmesine bağlı olarak hastaneye yatırma sıklığını azaltırlar; ancak **mortaliteyi azaltmazlar.**

Yukarıda genel niteliği belirtilen konjestif kalp yetmezliği tipleri içinde digitalin en fazla etkili olduğu indikasyon, **atriyum fibrilasyonu ile kombine konjestif kalp yetmezliğidir.** Dijitalleme bu durumda hem ventriküldeki yetmezliği düzeltir ve hem de direkt ve vagal etkisiyle A–V düğümü inhibe ederek ventrikül üzerindeki hızlı dürtüyü azaltıp onu rahatlatır. Koroner skleroz sonucu gelişen **koroner (iskemik) kalp hastalığına bağlı** düşük debili yetmezlik de dijital tedavisine iyi yanıt verir; fakat hastalık ilerlemişse, myokarddaki zedelenme artacağı için bunun tersi ortaya çıkabilir. **Hipertansiyona bağlı** olarak gelişen düşük debili kalp yetmezliğinin özelliği dijital tedavisine iyi yanıt vermesidir; doğaldır ki bu durumda önce antihipertansif tedavi ile kan basıncı düşürülür; buna karşın yetmezlik sürüyorsa dijitalleme yapılır.

Düşük debili yetmezlik durumlarının bazı tipleri ve çoğu zaman normal sol ventrikül fonksiyonu bozulmadığı halde kalp yetmezliği sendromu belirtilerinin ortaya çıktığı ve bazılarında kalp debisinin artmış olduğu çeşitli klinik durumlar dijital tedavisine **iyi yanıt vermezler** (daha fazla bilgi için bkz. 11. Baskı, s.447).

Kronik akciğer hastalıklarına bağlı olarak gelişen ve **kor pulmonale denilen sağ kalp yetmezliğinde de dijital tedavisi genellikle başarılı olmaz.** Kor pulmonale'de diüretik tedavisi yapılır ve gerekirse vazodilatör tedavi denenir. Bunlarla iyi sonuç alınamazsa dijitalleme yapılabilir.

Akut myokard infarktusu sırasında gelişen sol ventrikül yetmezliğinde diyastolik disfonksiyona bağlı yetmezlik olasılığı fazladır; bu nedenle ve böyle bir neden yoksa aritmojenik etki olasılığının artması nedeniyle, dijitallemenin yararından çok zararı olabilir.

Kalp glikozidleri özel antiaritmik etkinlikleri nedeniyle, yukarıda belirtildiği gibi, **kalp yetmezliği bulunmayan atriyum flater ve atriyum fibrilasyonunun tedavisinde de kullanılırlar.** Doz ventrikül atış hızı dakikada 60'ın altına inecek şekilde ayarlanır. bunun için yaşlılarda günde 0.125–0.25 mg digoksin dozu yeterli olabilir.

Dozlam: Kalp glikozidleri ağızdan günlük dozlar halinde devamlı verilirlerse, plato konsantrasyon düzeyine eliminasyon yarılanma ömürlerinin yaklaşık 4 katı kadar bir süre sonra ulaşırlar. Bu uzun bir süredir (örneğin digoksin için yaklaşık 7 gün ve dijitoksin için 28 gün). Bu nedenle tedavinin başlangıcında, etkin plazma konsantrasyonunu çabuk sağlamaya yeterli **yükleme (dijitalleme) dozunda** uygulanırlar; sonra hergün eliminasyonla kaybolana eşdeğer miktardaki **idame dozunda** verilirler.

Dijitalleme için kullanılan doz, hastanın durumu acil tedavi gerektiriyorsa, acil dijitalleme yapılır. Bunun için 0.75-1 mg digoksin en az 2 saat boyunca i.v. infüzyonla verilir; sonra ağızdan idame, dozuna geçilir.

Hastanın durumu acil değilse, dijitalleme 24 saat içinde ağızdan önce 0.5 mg, sonra 8 saat ara ile 3 doz 0.25 mg digoksin verilerek hızlı yapılabilir. Dijitallemenin 3–5 gün gibi görece uzun bir süre içinde yapılması öngörülür; bu durumda toplam yükleme dozu gün sayısına bölerek hesaplanan günlük doz, her gün bir kez eşit miktarda verilir. Dijitallemeye başlarken araştırılması gereken diğer önemli bir nokta, hastanın son günlerde bu ilaçları alıp almadığıdır.

Acil olmayan durumlarda yükleme yapılmaksızın, her gün bir kez digoksin veya dijitoksin idame dozunda verilebilir (idame dozu ile yavaş dijitalleme); bu durumda terapötik digoksin düzeyine 6–7 günde erişilir. Olağan idame dozu ağızdan 0.125-0.250 mg'dır. Etkisi geç başlayan dijitoksin, artık dijitalleme için değil, digoksinle dijitalleme yaptıktan sonra ağızdan günde 0.1 mg verilerek idame için kullanılır.

Kontrindikasyonları: Dijital tedavisinin mutlak kontrindikasyonlarının başında kalp blokları gelir. İkinci ve üçüncü derece kalp bloklarında dijital kullanılmamalıdır. Dijital A–V düğümde iletimi deprese ettiği için ikinci derece bloku, kolayca tam bloka çevirebilir. Birinci derece blok, akut myokard infarktusu veya romatizmal myokarditte olduğu gibi stabil değilse bu durumda da dijital blokun derecesini artırabilir. Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopatide, eğer yetmezlikle birlikte atriyum fibrilasyonu yoksa, dijital kullanılmamalıdır; bu durumda dijital ve diğer pozitif inotrop etkili ilaçlar aort çıkışındaki tıkanıklığı daha da artırırlar. Wolff–Parkinson–White sendromunda dijital tedavisi, bazen anterograd iletimi artırarak, ventriküler taşikardiye neden olabilir. Diğer bir mutlak kontrindikasyon olan kardiyoversiyondan yeterli bir süre önce dijital kesilmezse hem yöntemin başarı şansı azalır ve hem de kardiyoversiyonu ciddi aritmiler izler.

Akut myokarditler ve hipoksinin eşlik ettiği ilerlemiş kronik akciğer hastalıkları dijitalleme için göreceli kontrindikasyondurlar; bu durumlarda dijitalin kalp debisini artırıcı yararlı etkisi azalmış, fakat zararlı aritmojenik etkisi artmıştır. Hasta sinus sendromu da dijitalleme için göreceli bir kontrindikasyondur.

Yan tesirleri: Kalp glikozidlerinin en ciddi yan tesirleri kalp ile ilgili olanlardır.

Terapötik indeksleri en küçük olan ilaçlardır. Letal dozun aşağı yukarı yarısına eşit doz düzeyinde, kalpte minör toksik belirtilerin (ventriküler ekstrasistoller ve bigemini

gibi) ve letal dozun % 60–80'ine eşit dozlarda ise ventriküler taşikardinin ortaya çıktığı söylenebilir.

Dijital zehirlenmesinin en önemli kardiyak belirtisi, **kendini taşiaritmiler** ve **iletim blokları şeklinde gösteren çeşitli ritm bozukluklarıdır.** En sık görülen, ventriküler bigemini ve trigeminidir. Mültifokal ektopik atışlar ve ileri dönemde ventriküler taşikardi oluşur. **Ölüm nedeni genellikle ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyondur.**

İlginç olarak çocuklarda aritmiler, erişkinlerde olduğu gibi genellikle ventriküler kaynaklı değil, atriyum kaynaklı olur.

Kalp glikozidlerinin **kalpten başka organlar üzerinde** de etkileri ve buna bağlı yan tesirleri vardır (bkz. 11. Baskı s.448).

Akut dijital zehirlenmesi: Kalp glikozidleri ile meydana gelen tehlikeli aritmilerin ve diğer akut intoksikasyon belirtilerinin tedavisi için yapılacak girişimler 11. Baskıda açıklanmıştır (bkz. s.448)

Etkileşmeler: Dijital zehirlenmesi, hipokalemi yapan tiazid türevleri, furosemid ve bumetanid gibi diüretik ilaçları veya glukokortikoid ilaçları alan hastalarda kolayca gelişir. Bu ilaçları alan hastalarda ilave olarak ağızdan potasyum klorür verilmesi tavsiye edilir. Ayrıca, sayılan diüretik ilaçlar, triamteren, spironolakton veya amilorid gibi vücutta potasyum retansiyonu yapan diğer diüretikler ile birlikte verilerek hipokalemi daha iyi bir şekilde önlenebilir. Nefrotoksik bir ilaç olan amfoterisin B de hipokalemi oluşturur. Dijital tedavisi gören hastaya i.v. glukoz infüzyonu yapılması da hipokalemiye yol açabilir. İlaçlar dışında, hipokalemi yapan diğer durumlar da (devamlı kusma ve ishal gibi) dijital zehirlenmesini kolaylaştırırlar. Müshil ilaçların yaptığı ishal de aynı duruma neden olur.

Dijitalle etkileşip zehirlenme olasılığı yaratan diğer bir ilaç **kinidin**dir. Bu etkileşme digoksin alan hastalarda gözlenmiştir ve mekanizmasına 41. Konuda değinilmiştir. Kinidin'in dijitoksin ile etkileşmediği bildirilmiştir. Verapamil, diltiazem, propafenon ve amiodaron da plazma digoksin düzeyinde yükselme yapar.

V. Dijital–dışı İnotropik İlaçlar

Dijital olmayan çeşitli sentetik ilaçlar pozitif inotropik etkileri nedeniyle konjestif kalp yetmezliğinin (özellikle **akut kalp yetmezliğinin**) tedavisinde kullanılabilirler. Bunların **bir bölümü fosfodiesteraz inhibitörleri**dir ve kalbin pompa performansını, dijital gibi, myokard oksijen tüketimini fazla artırmaksızın düzeltilebilirler. **Diğer bir bölümü ise myokard beta–adrenerjik reseptörlerini aktive ederek** pozitif inotropik etki yaparlar; myokardın oksijen tüketimini dijitale ve birinci bölümdeki ilaçlara göre fazla artırırlar. İkinci gruptaki ilaçlardan dobutamin'e aşağıda değinilmiştir. Vazodilatör etkinlikleri belirgin olan diğer beta–adrenerjik agonistlere ve dopamin'e vazodilatör tedavisi ile ilgili bölümde değinilmiştir.

Fosfodiesteraz inhibitörü kardiyotonik ilaçlar

Milrinon: Konjestif kalp yetmezliğinde kullanılabilecek ve dijitalin sakıncalarını göstermeyen bir ilaç bulmak amacı ile yapılan çalışmalar sırasında ortaya çıkarılmış bipiridin türevi bir ilaçtır. Yapıca glikozidlere veya sempatomimetik ilaçlara benzemez.

Milrinon, fosfodiesteraz inhibitörü bir vazodilatördür; özellikle **fosfodiesteraz tip 3** (FDE-3) izozimini inhibe eder. Böylece myokard hücresinde sAMP düzeyini yükseltir. Bu temel etkinin pozitif inotrop etkiden sorumlu tek etki olup olmadığı belli değildir. Hücrede Ca^{2+} düzeyini de yükseltir. Pozitif inotropik etkisi yanında, ayrıca myokardın gevşemesini kolaylaştırır. Konjestif kalp yetmeliğinde ekzersize (efora) toleransı artırdığı, kardiyak indeksi yükselttiği ve ventrikül dolma basıncını azalttığı halde digoksine göre bir üstünlüğü bulunmamıştır. Propranolol ve diğer beta–blokörlerin yaptığı kardiyovasküler depresyonu tersine çevirebilir; onlarla zehirlenmelerde denenmektedir. Ventriküler aritmileri şiddetlendirebilir.

Daha yerleşmiş ilaçlarla yapılan **idame tedavisine yanıt vermeyen ağır kalp yetmezliğ**inin kısa süreli tedavisi ve **kalp cerrahisini izleyen** akut kalp yetmezliğinin ve diğer düşük debi durumlarının tedavisi için kullanılır. Başlangıçta yavaş (10 dakikada) i.v. injeksiyonla 50 μg/kg verilir; bunun ardından cerrahi girişimden sonra 12 saate kadar ve konjestif kalp yetmezliğinde 48–72 saate kadar dakikada 375–750 nanogram/kg hızında i.v. infüzyonla verilir. Hipertrofik kardiyomyopati veya kalp kapakçıklarında daralma gibi durumlarda dikkatli olunmalıdır. Hipokalemi ve böbrek yetmezliği bu ilacın toksisitesini artırır. Ektopik atışlara ve daha seyrek olarak ventriküler taşikardilere, supraventriküler aritmilere, hipotansiyon, bulantı–kusma, diyare, ekstremitelerde ağrı, ateş ve oligüriye neden olabilir. Kan basıncı ve kalp hızı izlenmelidir.

Enoksimon: Amrinon–benzeri bir ilaçtır. Yukarıda milrinon için belirtilen indikasyonlarda i.v. injeksiyon ve i.v. infüzyonla verilir. Yan tesirleri onunkilere benzer.

İnotropik sempatomimetik ilaçlar

Kalpteki beta-adrenerjik reseptörleri uyaran **dobutamin, dopamin** ve **dopeksamin** gibi sempatomimetik ilaçlar myokardın kontraktilitesini güçlendirir (inotropik etki) ve ayrıca periferik dopamin reseptörlerini uyararak böbrek perfüzyonunu artırırlar. Myokard infarktusu ve kalpteki cerrahi girişimler sırasında ortaya çıkan kalp yetmezliğinde kardiyojenik şok, septik şok veya kardiyomyopati durumlarında ve diğer ilaçlara yeterli yanıt vermeyen kronik kalp yetmezliği nükslerinde ventrikül myokardını güçlendirmek (inotropik destek vermek) için genellikle kısa süreli olarak intravenöz infüzyonla kullanılırlar. Farmakolojik ve diğer özelliklerine 73. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

VI. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokörleri

Beta–blokörler konjestif kalp yetmezliğinde kural olarak kontrindikedirler; bu kontrindikasyon halen devam etmektedir. Ancak az sayıda beta-blokör ilaç, özel durumlarda tedavi için kullanılmaktadır. Başlangıçta yetmezlik halinde varolan aşırı sempatoadrenal stimülasyonun ve plazma katekolamin düzeyinin sürekli yüksekliğinin myokardda progresif bir bozulmaya neden olabileceği ve bunun beta–blokörlerle önlenmesinin bazı durumlarda yararlı olabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüş ve yapılan denemelerle bu varsayım kanıtlanmıştır.

Beta–blokör ilaçlar ilk olarak dilate kardiyomyopatili veya koroner iskemili diyastolik ventrikül disfonksiyonu bulunan ve yerleşmiş ilaçlara yeterli yanıt vermeyen hastalarda kısıtlı ölçüde kullanılmışlardır. Bu yaklaşım terkedilmiş ve sistolik ventrikül disfonksiyonuna bağlı yetmezlik olgularında kullanılmaya başlanmışlardır.

Kardiyoselektif etkili bisoprolol, karvedilol ve **metoprolol preparatı** hafif veya orta şiddette sistolik ventrikül disfonksiyonu bulunan (NYHA sınıf II ve III) hastalarda ve kısmen de daha ağır hastalarda (toplam 7000'e yakın hasta) ADE inhibitörü ilaçlar ve diüretiklere eklenerek 1 yıl veya daha uzun süre denenmişlerdir (CIBIS–II ve MERIT–HF denemeleri, 1999). Bu iki çalışmada adıgeçen beta–blokörlerin eklenmesi ejeksiyon fraksiyonunu (sol ventrikülün pompa fonksiyonunu) belirgin derecede artırmış ve total mortaliteyi ve özellikle ani ölümleri %40 dolayında azaltmıştır. Daha sonra nebivolol da aynı indikasyonlarda kullanılmaya başlanılmıştır (bkz. 43. Konu).

Sistolik ventrikül disfonksiyonuna bağlı, hafif veya orta derecedeki (ejeksiyon fraksiyonu>%35), stabil seyreden ve ADE inhibitörleri ile diüretiklere yeterli yanıt vermeyen konjestif kalp yetmezliği hastalarında, özellikle myokard iskemisi de varsa, bu indikasyonda en fazla denenmiş beta-blokörler olan karvedilol ve bisoprolol, birinci sıra ilaçlara ek olarak ağızdan kullanılır. Bunlarla tedaviye düşük dozlarda başlayıp duruma göre doz artırılır. Bu uygulama bu ilaçlarla tedavi konusunda deneyimli **uzmanlaşmış hekimlerce** yapılmalıdır.

Beta–blokörlerin konjestif kalp yetmezliğini düzeltebilmelerinin **başlıca mekanizmaları** şunlardır: (i) Aşırı sempatik stimülasyona ve yetmezlik halindeki myokarddaki kolaylaştırıcı faktörlere bağlı olarak meydana gelen ve öldürücü olabilen tehlikeli ventriküler aritmilerin önlenmesi. (ii) Myokard dokusunda kalp yetmezliği oluşması sırasında gelişen ve ventrikül hipertrofisi gelişmesine yol açan yeniden yapılanma (remodelling)'in önlenmesi ve ventrikül hacminin küçültülebilmesi. (iii) Myokard hücrelerinde enerji üretilmesindeki bozukluğu düzeltmeleri ve oksidatif stresi azaltmaları.

Karvedilol: Hem direkt etkisine bağlı ve hem de selektif α_1-adrenerjik reseptör blokörü olmasına bağlı vazodilatasyon yapan ve aynı zamanda selektif olmayan beta–blokör etkili bir ilaçtır. Ayrıca anti–oksidan, antiproliferatif ve anti–endotelin etkisinin olduğu hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Sistolik disfonksiyona bağlı konjestif kalp yetmezliğinde terapötik etkililiği esas olarak beta-blokör etkisine ve vazodilatör etkisine bağlıdır. Ağır konjestif kalp yetmezliği olan hastaların da dahil edildiği COPERNICUS Denemesinde karvedilolun mortaliteyi ve hastaneye yatırma sıklığını azalttığı ve hastada tedaviye başlarken sıvı retansiyonu bulunmaması koşuluyla iyi tolere edildiği bulunmuştur. Karvedilol ile metoprololu karşılaştıran başka bir denemede (COMET Denemesi) karvedilolun yetmezlikli hastalarda gerek kardiyovasküler nedenlere bağlı ve gerekse bütün nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı ve metoprololdan daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Karvedilol semptomatik kronik kalp yetmezliğinde diüretiklere, anjiotensin antagonistlerine (ADE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri) ve digoksine yardımcı olarak ağızdan kullanılır. Başlangıçta günde iki kez 3.125 mg tok karna verilir. En az 2 haftalık aralarla günlük doz önce günde 2 kez 6.25 mg'a, sonra günde 2 kez 12.5'a ve daha sonra günde 2 kez 25 mg'a yükseltilir. Ağır olgularda günlük doz 50 mg'dır ve hasta 85 kg'dan fazlaysa 100 mg'a kadar artırılabilir.

Karvedilolun diğer indikasyonları stabil anginanın profilaktik tedavisi ve hipertansiyon tedavisidir.

Karvedilol'e başlarken hastada sıvı retansiyonu varsa veya tedaviyi sürdürürken oluşursa bunun diüretikle giderilmesi gerekir. Hastanın kilosunu izlemesi ve artma olduğunda, sıvı retansiyonu olasılığı nedeniyle hekimine bildirmesi istenir. Stabil durumdaki yetmezlikli hastalarda kullanılır, beta-blokörlerin myokard fonksiyonunu kötüleştirebilme potansiyeli nedeniyle doz artırılırken hastanın durumunun kötüleşip kötüleşmediği dikkatle izlenmelidir.

Karvedilolun başlıca yan tesirleri postüral hipotansiyon, sersemlik, baş ağrısı, periferik ödem, A-V blok ve mide-barsak bozukluklarıdır.

Diğer karma etkili (hibrid) beta-blokörlere **bisoprolol, metoprolol** ve **nebivolol**'a 43. Konuda değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

A. KALP GLİKOZİDLERİ

1. **Digoksin müstahzarları:**
   - Digoxin-Sandoz Ampul (i.v.) (Novartis): 0.5mg digoksin/2 ml, 5x2 ml ampul/kutu
   - Digoxin-Sandoz Tablet (Novartis): 1 tablet 0.25 mg digoksin içerir, 50 tablet/kutu
   - Digoxin-Sandoz Da ml a (Novartis): 1 ml 'de 0.5 mg digoksin, 30 ml şişe/kutu
2. **Dijital antidotu müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

B. VAZODİLATÖRLER

1. **Dopamin müstahzarları:**
   - Dopadren Ampul (i.v infüzyon için konsantre solusyon) (Vem): 200mg dopamin HCl/5 ml, 10x5 ml ampul/kutu
   - Dopamin DBL Ampul (i.v infüzyon için konsantre solusyon) (Orna): 200mg dopamin HCl /5 ml, 5x5 ml ampul/kutu
   - Predopam Ampul (i.v infüzyon için konsantre solusyon) (Dem): 50mg dopamin HCl /5 ml, 30x5 ml ve 5x5 ml ampul/kutu

2. **Dobutamin müstahzarları:**
   - Dobutabag İ.v. infüzyon solusyonu (Eczacıbaşı-Baxter): 1000mcg dobutamin HCl/ ml, 2000 mcg dobutamin HCl / ml ve 4000mcg dobutamin HCl / ml, 250 ml inf. torba
   - Dobutamin DBL Flakon (i.v. konsantre enj solusyon içeren) (Orna): 250 mg dobutamin HCl /20 ml, 1 flakon/kutu
3. **Sodyum nitroprusiyat, hidralazin, nifedipin ve prazosin müstahzarları:**
   - Bak.: 38. ve 40. Konunun sonu.
4. **Nitrogliserin ve izosorbid dinitrat müstahzarları:**
   - Sublingual, oral, TTS ve i.v. müstahzarları için bak.: 40. Konunun sonu.

C. **DİÜRETİKLER**

1. **Furosemid müstahzarları:**
   - Bak.: 48. Konunun sonu.
2. **Diğer diüretik müstahzarları:**
   - Bak.: 48. Konunun sonu.

D. **ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ**
   - Bak.: 38. Konunun sonu.

E. **ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ:**
   - Bak.: 38. Konunun sonu.

F. **BETA-BLOKÖRLERİ:**

a) **Karvedilol müstahzarları:**
   - Arlec Tablet (Ali Raif), 3.125 mg, 6.25 mg, 12.5 mg, ve 20 mg kervedilol, her biri 28 tablet/kutu
   - Carvexal Tablet (Sandoz): 6.25 mg, 12.5 mg, ve 20 mg karvedilol, her biri 30 tablet/kutu
   - Coronis Tablet (Bilim): 6.25 mg, 12.5 mg, ve 20 mg kervedilol, 28 tablet/kutu
   - Dilatrend Tablet (Deva): 6.25 mg, 12.5 mg, ve 20 mg karvedilol, 30 tablet/kutu
   - Kinetra Tablet (Sanovel): 3.125 mg, 6.25 mg, 12.5 mg, ve 20 mg karvedilol, 28 tablet/kutu

b) **Diğerleri:**
   - Bak. 43. Konunun sonu.

F. **DİJİTAL-DIŞI İNOTROPİK İLAÇLAR**

1. **Milrinon müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
2. **Dobutamin müstahzarları:**
   - Bak. 73. Konunun sonu.

43. Konu
BETA – ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Hakan Gürdal ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • Temel Farmakolojik Özellikleri • Dozlam • Selektif–olmayan Beta–adrenerjik blokörlerin Farmakolojik Özellikleri • Propranolol • Kardiyoselektif Beta–adrenerjik blokörlerin Farmakolojik Özellikleri •Beta–adrenerjik blokörlerin Farmakokinetiği • Beta–adrenerjik blokörlerin Kullanıldığı Yerler • Yan Tesirleri • Kontrindikasyonları • Etkileşmeler • Müstahzar Örnekleri •

Bu ilaçlar beta–adrenerjik reseptörleri (β–AR) geridönüşlü (reversibl) bir şekilde bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun veya tonusunun ya da β–AR agonisti ilaçların, çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini **kompetitif bir şekilde antagonize ederler.** Daha önceki bilgilerimiz bu ilaçların etkilerinin organlar veya dokular üzerinde sempatik sinir sisteminin ve adrenal medulladan salgılanıp kanda dolaşan adrenalinin etkinliğine (tonusuna) bağlı olduğu yönünde olmasına karşın son gelişmeler bu ilaçların daha başka özgül etkilerinin de olabileceğini göstermektedir. Fakat sözkonusu tonik etkinlik ne kadar güçlü ise β–AR'lerin bloke edilmesine bağlı özgül ilaç etkililiğinin o kadar fazla olduğu bir gerçektir. Örneğin kalpte, ekzersiz yapıldığında sempatoadrenal etkinlik refleks sonucu artar; bu nedenle β–AR blokörlerin etkileri ekzersiz sırasında, istirahat sırasındakine göre daha belirginleşir. β–AR'lerin kalpte yoğun bulunması nedeni ile sempatoadrenal sistemin etkinliği bu dokuda belirgindir (adı geçen sistem kalpte pozitif inotrop, pozitif kronotrop ve pozitif dromotrop etki yapar). Bu ilaçlar kalpte β–AR'lerin etkinliğini azalttıkları ya da bloke ettikleri için, **kalpte inhibitör etki** yaparlar (negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etki gibi). Damarlardaki β–AR'ler aracılığı ile sempatoadrenal sistem genelde vazodilatör etki yapar. Damarlarda β–AR yanında yerine göre az veya yoğun alfa-adrenerjik reseptörler (α–AR'ler) de vardır. β–AR'ler bloke edilince vazodilatör etkinlik ortadan kalktığı için α–AR-aracılı vazokonstriksiyon güçlenir.

β–AR'lerin **üç ana tipi** vardır; bunlar **β_1, β_2 ve β_3–adrenerjik reseptörler**dir. Bunlardan sonra varlığı kesin olmayan atipik **β_4 adrenerjik reseptörler** (kalpte stimülasyona katkıda bulunur) tanımlanmıştır. β–AR'lerin, çeşitli agonist ve antagonistlere afiniteleri değişiktir (ayrıntılı bilgi için bkz. 73. Konu). Halen bilinen beta–adrenerjik blokör ilaçların β_3 ve β_4 adrenerjik reseptörlere karşı afinitesi genellikle düşüktür ve bunlarla ilgili selektif bir antagonist bulma çalışmaları devam etmektedir.

β–AR'lerin moleküler özelikleri, adaptif değişmeleri, dağılım ve fonksiyonları: β-AR molekülleri; sitoplazma membranında yerleşmiş ve G_s proteini ile kenetlenen yedi transmembranal segmentli büyük protein molekülleridir. β–AR blokörlerinin çeşitli organ veya yapılardaki özgül farmakolojik etkilerinin iyi anlaşılabilmesi için, β–AR'lerin çeşitli yapılardaki dağılımının ve ne gibi bir etkiye aracılık ettiklerinin hatırda tutulması gerekir. Bu konuya ve β–AR'lerin moleküler özelliklerine 70. Konuda değinilmiştir.

TEMEL FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Bu ilaçların tıpta yaygın olan kardiyovasküler hastalıklarda sık kullanılmaları nedeniyle çok sayıda örnekleri geliştirilmiştir. Bunlar arasındaki temel fark veya benzerlikler aşağıda sıralanmıştır.

1. Selektiflik (seçicilik): Halen tedavide kullanılan β-AR blokörlerinin çoğu, β_1– ve β_2–AR'lere karşı aynı derecede yüksek afinite gösterirler ve bunların her ikisini de aynı derecede bloke ederler; bunlara **selektif–olmayan (non–selektif) ilaçlar** adı verilir.

Buna karşılık, başta bisoprolol olmak üzere atenolol, asebutolol, betaksolol, metoprolol, nebivolol ve seliprolol ise β_1–AR'lere karşı, β_2–AR'lere kıyasla daha yüksek afinite gösterirler yani **β_1–AR üzerinde göreceli bir selektif etki gösterirler;** bunların β_1–AR'leri bloke etme güçleri, β_2–AR'leri bloke etme güçlerinden daha fazladır. Bundan dolayı, olağan dozlarda; kalpte β_1–AR blokajı nedeniyle yeterli derecede inhibe edici etki oluştururlarken, β_2–AR'lerin blokajı ile oluşan diğer etkileri (bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon ve metabolik etkiler gibi) belirgin bir düzeyde oluşturmazlar. Kalpte sempatoadrenal tonusun oluşmasında β_1–AR'lerin daha önemli rol oynadıkları varsayımı nedeni ile β_1–AR'lere selektif etki gösteren ilaçlara **kardiyoselektif ilaçlar** adı da verilir. β_2–AR'leri selektif olarak bloke eden maddeler de vardır (α–metilpropranolol, ICI 118 551 ve metoksamin türevi N–izopropilmetoksamin, butoksamin ve dimetil–izopropilmetoksamin gibi). β_2–AR blokajı; β–AR blokörü ilaçların yan tesirleri bakımından önemlidir. Yukarıda adı geçen ICI 118 551 maddesi β_3 AR'leri de bloke eder.

Radyoligand bağlama tekniği ile yapılan incelemeler metoprolol ve praktolol'un β_1–AR'lere olan afinitesinin, β_2–AR'lere karşı olana göre 10–20 kez daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Atenolol'de ise bu oran yaklaşık 3'tür. Kardiyoselektif ilaçların selektifliklerinin mutlak değil, göreli olduğu; aşağıdaki sayısal örnekle somut bir şekilde belirtilebilir. Deney hayvanlarındaki in vivo incelemelerde kardiyoselektif deneysel bir ilaç olan ve artık klinikte kullanılmayan praktolol'un kalpte β–AR blokajı yapma gücü, propranolol'un gücü 1 kabul edilirse, 1/3 – 1/7'dir; bronkokonstrisiyon oluşturma gücü ise propranololunkine oranla 1/15 – 1/17'dir.

Kardiyoselektif ilaçların non–selektif olanlara göre üstünlüklerine ilerde değinilmiştir.

2. İntrinsik (içsel) sempatomimetik etkinlik (iSE): Bazı β–AR blokörü ilaçlar *parsiyel agonist*tirler; yani β–AR'leri duruma göre bloke veya aktive ederler. Bu tip β–AR blokörünün etkisi, varsa intrinsik sempatomimetik etkisine ve çeşitli organlardaki sempatik tonusa ve kanda dolaşan adrenalin ve noradrenalin düzeyine bağlıdır. Kalpte ve diğer organlarda sempatoadrenal etkinlik yüksekse blokör etkinlik üstün gelir. Sempatoadrenal tonus düşükse sempatomimetik etki görülür. İSE'si en yüksek olan β–AR blokörü pindolol'dür; diğer iSE'li ilaçlar asebutolol, karteolol, seliprolol ve oksprenolol'dur. Propranolol'un iSE'si yoktur. Bu blokörlerin kalpte myokardı deprese edici, iletimi yavaşlatıcı ve bronşları büzücü etkilerinin diğer ilaçlara kıyasla daha az olması beklenir. Bu tür ilaçların bronkospazma veya periferik spastik damar hastalıklarına ya da kalp blokuna eğilimi olan kimselerde tercih edilmesi tavsiye edilir; fakat bu ilaçların sözkonusu durumlarda gerçekten terapötik bir üstünlük gösterdikleri tartışmalı bir konudur. Lipid metabolizması üzerindeki istenmiyen etkileri belirgin değildir. Diğer β–AR blokörü ilaçlar böbrek kan akımını genellikle azalttıkları halde, pindolol bunu artırır.

3. Ters (invers) agonizma: β–AR blokörlerinin reseptör proteinine bağlanarak herhangi bir etki oluşturmaksızın sadece agonistlerin (katekolaminlerin) bağlanmasını engelledikleri ve etkilerini böyle gösterdikleri düşüncesi, bu ilaçlardan bazılarının reseptör üzerinde, ortamda agonist olmaksızın etki oluşturmalarının gözlemlenmesi ile değişmiştir. Bu antagonistler, reseptöre bağlanarak etki oluşturmayan sadece agonist bağlanmasını engelleyenler (nötral antagonistler) ve reseptöre bağlanarak agonistin tam tersi yönünde etki yapanlar (ters agonistler veya diğer adıyla negatif antagonistler) olarak ikiye ayrılmışlardır. Metoprolol, bisoprolol, timolol, ICI118 551 gibi antagonistlerin invers agonist oldukları gösterilmiştir. Bu farmakolojik özelliğin bu ilaçların terapötik etkinliklerindeki önemi henüz yeterince bilinmemektedir.

4. Lipofilikliğin derecesi ve buna bağlı farmakokinetik farklar: Başta propranolol (lipid/su partisyon katsayısı 1000'den fazla) olmak üzere, β–AR blokörü ilaçların çoğu fazla lipofiliktir. Aşağıdaki tabloda lipofilik olmayan dokuz **hidrofilik ilaç** sıralanmıştır. Bu ayırımın **klinik uygulama yönünden de önemi vardır.** Şöyle ki: (i) Hidrofilik ilaçlar mide–barsak kanalından kısmen absorbe edilirler, fakat karaciğerden ilk geçişte fazla metabolize edilmezler, plazma proteinlerine daha az bağlanırlar, hemodiyalizle vücuttan daha fazla uzaklaştırılabilirler, (ii) Bunlar daha çok böbrekten elimine edildikleri için, böbrek hastalıklarında dozlarının azaltılması gerekir. Eliminasyon yarılanma ömürleri uzun olduğu için lipofilik ilaçlara göre daha uzun etkilidirler ve bu nedenle günde 1 veya 2 kez verilirler ve (iii) Beyine az geçtikleri için santral sinir sistemi (SSS) ile ilgili yan tesirlere daha az neden olurlar; bellek bozukluğu olan veya depresyonlu ya da psikozlu hastalarda tercihan kullanılabilirler. Buna karşılık, kısa etki süreli olan lipofilik ilaçlar (propranolol gibi), stabil–olmayan angina, aritmiler ve akut myokard infarktusu gibi durumlarda tercih edilebilirler; çünkü istenmiyen bir hemodinamik bozukluk oluştuğunda ilacın kesilmesi ile bozukluk daha çabuk düzelir. Çok kısa etkili esmolol böyle durumlarda hepsine tercih edilir.

β–AR blokörlerinin (selektif etkili olanlar dahil), lipid/su partisyon katsayılarının logaritmik değerine (log P'ye) göre sınıflandırılması aşağıda gösterilmiştir.

Lipofilik olanlar (log P > 2)	**Hidrofilik olanlar** (log P ≤ 1)	
Asebutolol	Atenolol	Seliprolol
Karvedilol	Betaksolol	Nadolol
Metoprolol	Bisoprolol	Pindolol
Propranolol	Karteolol	Sotalol
Timolol	Tertatolol	

5. Membran stabilizasyonu: Propranolol ve diğer bazı β–AR blokörleri, eksitabl hücrelerin sitoplazma membranındaki Na^+ kanallarını bloke ederler; böylece membranı depolarizasyona karşı stabilize ederler. Lokal anestezik etki veya kalpteki etki bağlamında kinidin–benzeri etki denilen bu tür etkisi olan ilaçların kalp üzerinde daha fazla direkt depresyon yaptıkları ve bazı taşiaritmilere karşı daha etkin oldukları ileri sürülmüştür. Ancak klinikte kullanılan dozlarda β–AR blokörü ilaçların bu etkinliği belirgin değildir.

6. Melez (hibrid) etkinlik: β–AR blokörü etkilerine ilave olarak; kalp-damar hastalıklarının tedavisi bakımından yararlı olan diğer tür etkileri de olan β–AR blokörler tasarlanıp geliştirilmiştir. Bu grup ilaçlara **ilave etkili beta-blokörler** adı verilir. Bunlardan **seliprolol**'un β_2–AR agonisti olmasına bağlı vazodilatör ve bronkodilatör etkileri yanında α_2–AR blokörü etkisi vardır. Akut etki olarak periferik damar rezistansında artma değil, azalma yapar. Nebivololun da potansiyeli vazodilatör etki vardır. **Karvedilol**'un α_1–AR blokörü etkinliği, buna bağlı vazolidatör etkinliği, ayrıca antioksidan ve hafif kalsiyum kanal blokörü etkinliği vardır. **Labetolol** β–AR'ler yanında, α_1–AR'leri de bloke eder, buna bağlı vazodilatör etkinlik gösterir; ancak bu iki tür etkinlik aynı molekülde değil, molekülün farklı stereoizomerlerinde bulunduğundan bu ilaç psödohibrid etkili kabul edilir. **Tertatolol**'un renal vazodilatör etkinliği vardır ve bu ilacın ve olasılıkla diğer vazodilatör β–AR blokörlerinin su ve tuz retansiyonu yapma potansiyeli yoktur. **Nebivolol,** damar endotelinde nitrik oksid sentazı stimüle ederek nitrik oksid (NO) salıverilmesini artırır ve bu nedenle vazodilatör etkinlik gösterir; bu etkisi l-izomerine ve beta (β_1) blokör etkisi d-izomerine bağlıdır. Nebivolol antioksidan etkisi nedeniyle NO'nun yıkılmasını engeller. β–AR blokörü bir ilacın, sayılan ilave etkileri onun hipertansiyon tedavisindeki değerini artı-

rır; ancak bu beklentinin kronik uygulamada gerçekleşme ve sürdürülme derecesi, klinik denemelerle β–AR blokörü ilaçlardan sadece karvedilol için gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen ve vazodilatör etkileri nedeniyle periferik damar rezistansını azaltan ilaçların hipertansiyon tedavisinde bu tür etkisi olmayan diğer vazodilatörlere göre bir avantajının olduğuna dair bir kanıt yoktur.

SELEKTİF–OLMAYAN β–AR BLOKÖRLERİNİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

β–AR blokörü ilaçların bir kısmı (propranolol, labetalol, nadolol, oksprenolol, pindolol, tertatolol, timolol ve β–AR blokörü ilaç olarak kullanılmayan sotalol gibi), selektif–olmayan blokörlerdir. Bunlar 1960'larda klinik kullanıma giren ilk beta-blokör ilaçlar oldukları için **birinci kuşak beta-blokörler** diye adlandırılırlar. Bunların farmakolojik özelliklerinden her biri için ayrı ayrı sözedilmeyecektir. Selektif-olmayan blokörlerin prototipi olan ve halen tıpta kullanılan β–AR blokörlerinin en eskisi olan propranolol'un farmakolojisinden, diğer ilaçlarla karşılaştırmalı olarak aşağıda ayrıntılı biçimde söz edilmiştir. β–AR blokörlerinin farmakolojik ve farmakokinetik profilleri Tablo 43.1'de özetlenmiştir. α_1–AR reseptör blokörü etkili non–selektif bir β–AR blokörü olan labetalol'a 38. Konuda değinilmiştir.

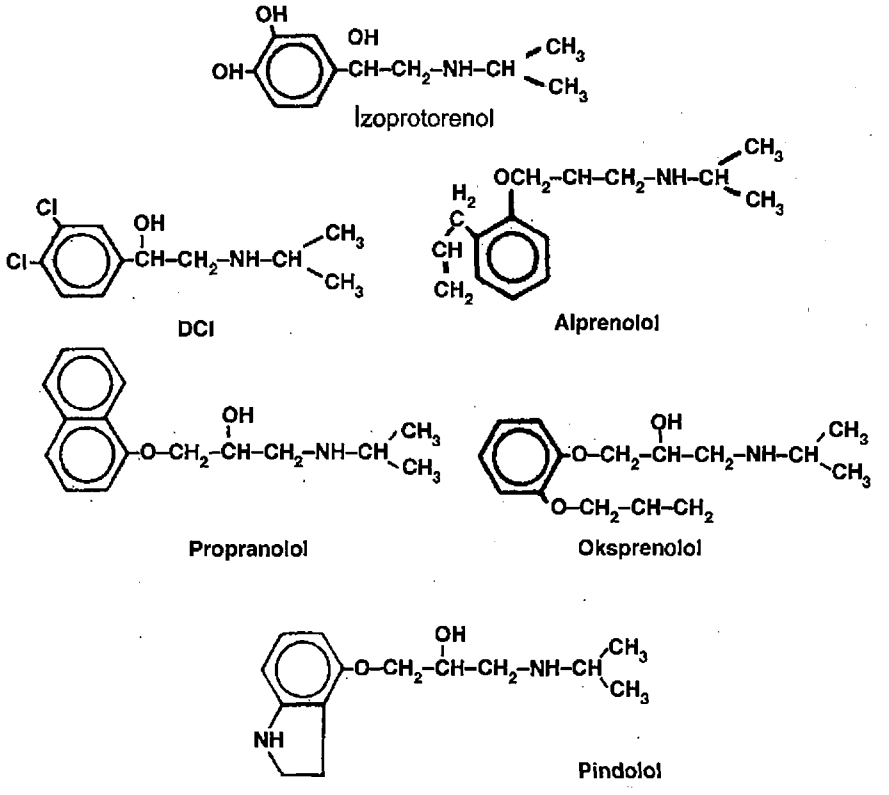
Selektif–olmayan β–AR blokörlerinin başlıca kullanılış yerlerindeki dozlamları Tablo 43.2'te gösterilmiştir. Propranolol ve diğer lipofilik β–AR blokörlerinin dozlamı **bireyler arasında geniş farklılık** gösterir. Bu durum kullanılan dozun yeterli olup olmadığını saptama sorunu yaratır. Pratik bir yöntem, hastanın istirahatteki kalp atış sayısının, verilen dozdan sonra etkinin maksimuma eriştiği sırada, kontrol değerin % 20–25'i kadar bir düşme göstermesini (dakikada 50 atışın altına düşmemesi koşuluyla) sağlayacak şekilde dozun titre edilmesidir.

Propranolol

1960'ların ortasında, önce stabil angina tedavisi için klinik uygulamaya girmiştir; halen de değerini koruyan bir β–AR blokörü ilaçtır. İlaç olarak rasemik şekli kullanılır. Etkin olan **levo** izomeridir. İntrinsik sempatomimetik etkinlik (iSE) göstermez.

Propranolol'un tedavi dozlarında oluşturduğu etkilerin büyük bir kısmı, kalp ve diğer organların β–AR'lerini bloke etmesine bağlıdır. Bu etkiler şunlardır:

1. Kalp–damar sistemi ile ilgili etkileri: Myokard ve kalbin diğer yapıları üzerindeki sempatoadrenal tonusu azaltarak veya ortadan kaldırarak kalbin çeşitli fonksiyonel parametreleri üzerinde önemli etkiler yapar. Bu etkilerin derecesi ve belirginliği ilaç verilmeden önce kalp üzerinde varolan sempatoadrenal tonusun derecesi ile orantılıdır. İstirahat halinde tonus zayıf olduğu için, propanolol'un etkileri fazla belirgin olmaz. Fiziksel ekzersiz, hipoksi, tirotoksikoz, heyecan ve benzeri stres hallerinde sempatoadrenal tonus artmış olduğu için propranolol'un kardiyak etkileri belirginleşir. İskemik kalp hastalıklarında kalbi, sayılan stimülan etkenlerin yapacağı stimülasyondan korur.



Şekil 43.1. İzoproterenolun (izoprenalinin) ve beta–adrenerjik reseptör blokörlerinden bazılarının kimyasal yapıları.

Kalbin kontraktilitesini ve atış hızını azaltır (**negatif inotropik ve negatif kronotropik etki**). Atış hacmini, kalp debisini ve kalp indeksini de azaltır.

Propranolol ventriküllerin sistolik ejeksiyon hızını ve sistol esnasında ventrikül içinde basınç oluşum hızını (dP/dt) azaltır; mekanik sistolu uzatır. Normal kimselerde diyastol–sonu kalp hacmini çok az değiştirir; fakat kronik koroner yetmezliği halinde ventriküllerin diyastol–sonu hacmini belirgin şekilde artırır. Propranolol, kontraktiliteyi azaltması, debiyi düşürmesi ve myokard hücresindeki metabolik etkileri sonucu kalbin yaptığı işi ve oksijen tüketimini belirgin şekilde azaltır. Sağlıklı kişilerin ekzersize karşı dayancını azaltır; performansını düşürür ve çabuk yorulma yapar; fakat anginalı hastalarda ekzersize dayanıklılığı artırır.

Kalpte iletim sistemini ve myokard içinde impuls iletimini yavaşlatır; A–V iletimin süresini uzatır ve EKG'de P–R aralığını genişletir. Sinoatriyal düğüm ve otomatisite gösteren diğer yapılarda diyastolik spontan depolarizasyonun hızını düşürür; böylece otomatisiteyi inhibe eder. Vücutta aşırı katekolamin deşarjı veya dışardan β–AR agonisti ilaç verilmesi ya da halotan gibi halojenli hidrokarbon genel anesteziklerin vücutta katekolaminlerle etkileşmesi sonucu ortaya çıkan ektopik atışları önler.

Bazı damar yataklarında bulunan ve damarları genişleten β_2–AR'lerin bloke olması nedeniyle sempatoadrenal sistemin α–AR'ler aracılığı ile oluşturduğu vazokonstriksiyon güçlenir ve total periferik damar rezistansı artar. Buna karşın, kalp debisini düşürmesi nedeniyle kan basıncını artıramaz, hafif düşürür. Beyin damarları dışında koronerler ve böbrek dahil **bütün damar yataklarında kan akımını azaltır**. Myokardda subepikardiyal kan akımını daha fazla azaltarak kanın redistribüsyonuna neden olur; bu, antianginal etki yönünden istenilen bir durumdur. İSE'si olan beta-blokörler veya α_1–AR blokör etkisi ya da diğer temel etkileri nedeniyle vazodilatör etki yapan labetolol, karvedilol, nebivolol ve seliprolol gibi blokörler, periferik damar rezistansını düşürürler ve belirgin akut kan basıncı düşmesi yapabilirler.

Propranolol, hipertansiyonlu hastalarda hergün verilmek suretiyle **kronik uygulanıldığında** kan basıncını düşürücü etkisi, birkaç haftalık latent bir süreden sonra doruk düzeye çıkar.

Propranolol'un hafif antitrombositik etkinliği vardır; ancak bu etki, klinik bakımdan anlamlı olacak derecede değildir (bkz. 9. Baskı 1. Cilt s.550).

2. Bronşlar: Bronş ve bronşiyolların β_2–AR'lerini bloke etmek suretiyle akciğerde havayolları üzerindeki genişletici sempatoadrenal tonusun etkisini azaltır ve bronkokonstriksiyon yapar. Böylece havayollarının hava akışına karşı direncini artırır. Zorlu ekspirasyon hacmini düşürür. Bronkokonstriktör etki sağlıklı bir kimsede önemli derecede oluşmaz; fakat bronşiyal astmalılarda ve obstrüktif kronik akciğer hastalığı olanlarda propranolol, solunum hacmini tehlikeli derecede azaltarak astma krizine yol açabilir.

3. Metabolik etkileri: Propranololun istirahat halindeki normal kimselerde glisemi ve plazma immünoreaktif insülin düzeyi üzerinde bilirgin bir etkisi yoktur. İnsülin injeksiyonuna bağlı hipogliseminin derecesini pek etkilemez; fakat **hipogliseminin normale dönmesini geciktirir.** Katekolaminlerin hipoglisemi durumunda refleks olarak salgılanmasının artması karaciğerde glikojenolizisi ve glukoz çıkışını artırır ve hipoglisemiyi yok etmeye çalışır. Non-selektif β–AR blokörleri bu yanıtı bloke ederek özellikle diabetiklerde sorun yaratabilirler. İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç alan diyabetli hastalarda insülinin fazlalaşmasına bağlı hipoglisemi nöbetinin ön–belirtileri (taşikardi, palpitasyon ve titreme gibi) özellikle propranolol ve benzeri selektif-olmayan beta-blokörler ile baskılandığından hastanın önlem alma olanağı ortadan kalkar; propranolol tedavisi altındaki hasta kolayca hipoglisemi komasına girebilir. Bu olasılık kardiyoselektif ilaçlarla daha düşüktür, diyabetlilerde onlar tercih edilmelidir. Sık hipoglisemi nöbeti gösteren diyabetliler dışında, beta-blokörler diyabetlilerde kontrindike değildirler. Ancak diyabetlilerde hipertansiyon tedavisinde beta-blokör kullanmak gerekirse yanında tiazid verilmemelidir (Kayaalp; 2011). Böyle bir kombinasyonun diyabetojenik potansiyeli vardır. Tedavi edilmeyen diyabetlilerde propranolol'un nadiren hiperglisemi ve nonketotik koma oluşturduğu bildirilmiştir. Bu, insülin salgısını azaltmasına bağlı olabilir. Propranolol'un karbonhidrat metabolizması ve insülin salgılanması üzerindeki etkileri, ilgili hücrelerde esas olarak β_2–AR'lerin blokajına bağlıdır.

Yağ dokusunda sempatoadrenal tonusa bağlı olarak meydana gelen lipolizi ve serbest yağ asitlerinin düzeyindeki artışı, propranolol lipositlerin membranındaki β_1– ve β_3–AR'leri bloke etmek suretiyle inhibe eder. Propranolol'un ve diğer β–AR blokörlerinin insanda uzun süre kullanıldığında, kanda trigliseridlerin düzeyini ve çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) kolesterolunu artırdığı, düşük dansiteli lipoproteinlerin (DDL) düzeyini değiştirmediği, öte yandan yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir. Böylece total kolesterol/yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolu oranını yükseltir. Son etki aterojenik (ateroskleroz eğilimini artırıcı) bir etki anlamına gelir.

Propranolol; insanda tiroid hormonu olan T4'ü daha etkin olan T3'e çeviren mikrozomal **5'–deiyodinazı** inhibe eder; bu etki onun β–AR blokörü etkisinden bağımsızdır.

4. Renin salgısının inhibisyonu: Böbrekte jükstaglomerüler aparat'tan renin salgılanması sempatik sinir sisteminin kontrolu altındadır. Kan basıncı düşmesi halinde olduğu gibi sempatik etkinliğin refleks olarak artması renin salgısını artırır. Sempatik sinir sisteminin bu etkinliğinde jükstaglomerüler aparat hücrelerindeki β–AR'ler rol oynar. Bu gibi durumlarda β–AR blokörleri renin salgısındaki artışı inhibe ederler.

6. Propranolol'un santral etkileri: Propranolol lipofilik olması nedeni ile SSS'ne kolayca girer. Uyuşukluk, bellek bozulması, dezoriyantasyon, uykusuzluk, yorgun-

luk, isteksizlik yapabilir. Bazen halüsinasyonlar, korkulu ve "canlı" rüya görme, ve nadiren, katatoni ile kendini gösteren tam bir psikotik depresyon hali oluşturabilir.

Emosyonel stres veya adrenalin ve diğer β–AR agonisti ilaçların verilmesi sonucu oluşan tremorları propranolol önleyebilir. Fakat esansiyel tremor veya Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklardaki tremora karşı etkisi daha azdır. Antitremor etkinin nöromüsküler kavşaktaki periferik etkiye bağlı olması olasıdır.

KARDİYOSELEKTİF β–AR BLOKÖRLERİNİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Bu gruptaki ilaçlar selektif-olmayan ilaçlardan sonra klinik kullanıma girmişlerdir ve **ikinci kuşak beta-blokörler** diye de adlandırılırlar.

β–AR blokörlerinin kardiyoselektiflikleri daha önce değinildiği gibi, mutlak değil, görecelidir ve doza bağımlıdır. Düşük dozlarda kardiyoselektiflik belirgindir; yüksek dozda kardiyoselektif olan ve olmayan ilaçlar arasındaki etkinlik kalıbı farkı kaybolur.

Klinik uygulama yönünden **kardiyoselektif ilaçların,** selektif–olmayanlara göre **başlıca üstünlükleri** şunlardır: **(i)** Astma ve diğer tür obstrüktif akciğer hastalığı olan kimselerde non–selektif blokörlere göre daha az bronkokonstriksiyon yaparlar. **(ii)** Periferik damar hastalığı olanlarda daha az periferik vazokonstriksiyon ve uçlarda daha az soğuma yaparlar. **(iii)** Diyabetli kimselerde insulin injeksiyonuna bağlı hipogliseminin normale dönmesini daha az geciktirirler ve hipoglisemi belirtilerini daha az maskelerler.

Stabil angina, hipertansiyon ve aritmilere karşı terapötik etkinlik bakımından kardiyoselektif olan ilaçlarla, selektif–olmayanlar arasında bir fark yoktur. Şurası da vurgulanmalıdır ki: selektifliğin göreceli olması nedeniyle, kardiyoselektif ilaçların astma ve yukarıda sayılan diğer hastalık durumlarında daha güvenli oluşları mutlak değildir.

Selektif etkili β–AR blokörlerinin farmakolojik ve farmakokinetik profilleri Tablo 43.1'de özetlenmiştir ve başlıca kullanılış yerlerindeki dozlamları Tablo 43.3'te gösterilmiştir.

TABLO 43.1

Beta–reseptör blokörlerinin farmakolojik profilleri[1]

ilaç	Selektivite	iSE[2]	Lipofiliklik	Oral biyoyararlanım (%)[3]	Membran stabilizasyonu	Beta–blokaj gücü[4]	Eliminasyon yarılanma ömrü[5] (saat)
Propranolol (Dideral)	β1+β2	0	yüksek	25–30[3]	++	1	3–5 (K)
Pindolol (Visken)	β1+β2	++	düşük	100	+	6	3–4 (B+K)
Sotalol	β1+β2	0	0	90–100	0	0.3	7–16 (B)
Nadolol (Betadol)	β1+β2	0	düşük	30–50	0	1	20 (B)
Timolol	β1+β2	0	düşük-orta	75	0	6	4 (K)
Metoprolol (Lopressor)	β1	0	orta	40–50[3]	±	1	3-7 (K)
Atenolol (Tensinor)	β1	0	düşük	50–60	0	1	6–7 (B)
Asebutolol (Prent)	β1	+	düşük	20–60[3]	+	0.3	2–7 (K) (diasetolol: 8–12)
Esmolol	β1	0	düşük	–	0	VY	0.15
Betaksolol	β1	0	orta	80–90	0	6	10–25 (K)
Bisoprolol (Concor)	β1	0	düşük	80	0	12	9–12 (B+K)
Karteolol	β1+β2	++	düşük	85	0	10	6 (B)
Karvedilol[6]	β1+β2+α	+	orta	25-35	++	VY	7–10 (K)
Nebivolol[6]	β1	0	orta	VY	0	VY	10–19 (K)
Seliprolol[6]	β1	+	düşük				

1. Brodgen ve diğ. (1977) ve Westfall ve Westfall, 2005'e göre hazırlanmıştır. Türkiyede halen pazarlanmamış ilaçlar dahil edilmemiştir.
2. İSE: intrinsik sempatomimetik etkinlik (parsiyel agonist etkinlik).
3. **Asterikle işaretli olanlar** önemli ölçüde ilk geçişte eliminasyona uğrarlar. VY: veri yok.
4. ilaçların beta–blokaj gücü propranolol'unki birim (1) olarak sayılmak suretiyle değerlendirilmiştir. Bunun terapötik etki gücünde pek önemi yoktur. Eşdeğer dozda verildiklerinde beta–blokörlerin oluşturdukları maksimum etki birbirine eşdeğerdir; ne var ki düşük güçte olanların dozu miktar olarak daha yüksektir. VY: veri yok.
5. Parantez içinde başlıca eliminasyon organı gösterilmiştir (B: böbrek, K: Karaciğer).
6. Arteriyollerde vazodilatasyon yapıcı ilave etkisi vardır.

İLAVE ETKİLİ (HİBRİD) β–AR BLOKÖRLERİ

Bu gruptaki karvedilol, karteolol, labetolol, nebivolol, betaksolol ve seliprolol'a ve ilave etkinliklerine önceki sayfalarda değinilmiştir. Farmakolojik profilleri Tablo 43.1'de ve çeşitli kullanılış yerlerindeki dozları Tablo 43.4'te belirtilmiştir. Karvedilola ayrıca 42. Konuda V. bölümde değinilmiştir.

β–AR BLOKÖRLERİNİN FARMAKOKİNETİĞİ

β–AR blokörü ilaçların bir kısmının (propranolol, metoprolol, asebutolol, oksprenolol ve labetolol gibi oldukça lipofilik nitelikte olanlar) ağızdan alındıklarında mide–barsak kanalından absorpsiyonları tam veya tama yakın derecede olur; ancak sistemik biyoyararlanımları % 10–75 arasında kalır. Bunun nedeni bu ilaçların karaciğerde **ilk–geçiş eliminasyonu**na uğramalarıdır. Dolayısıyla bu ilaçların parenteral dozları ile oral dozları arasında oldukça büyük farklar görülebilir.

β–AR blokörlerinin çoğunun karaciğerdeki metabolizmasında rol oynayan enzim (CYP2D6) genetik polimorfizm gösterir Vurgulanması gereken bir nokta, lipofilik ilaçların çoğunun karaciğerde ilk geçişteki inaktivasyon derecelerinin **bireylerarası büyük değişkenlik** göstermesi nedeniyle **dozun bireyselleştirilmesi gerekebilir.**

Diğer bazıları (atenolol, betaksolol, sotalol, nadolol, seliprolol, tertatolol, karteolol ve pindolol) karaciğerden ilk geçişte önemsiz derecede metabolize edilirler; fakat bu ilaçların çoğu mide–barsak kanalından ancak % 50–90 oranında absorbe edilirler, pindolol ve sotalol ise yaklaşık % 100 oranında absorbe edilir. Bunların dozları bireyler arasında genellikle fazla değişkenlik göstermez ve dozlarının ayarlanması daha kolay yapılabilir. Yukarıda adı geçen ilaçlar fazla lipofilik olmayan (hidrofilik) ilaçlardır.

β–AR blokörleri plazmada proteinlere (albümin, ve α_1–asidik glikoproteine) değişik oranlarda bağlanırlar. Genellikle lipofilik olanlar proteinlere daha yüksek oranda bağlı bulunurlar (örneğin propranolol % 93, asebutolol % 84–85). Metoprolol lipofilik bir ilaç olduğu halde proteine en az bağlanan blokörlerden biridir (% 12). Sayılan üç ilaç SSS'ne kolayca girer.

Propranolol ve benzeri lipofilik ilaçlar esas olarak karaciğerde ve büyük ölçüde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilirler. Propranolol'dan oluşan metabolitlerden biri olan 4–hidroksipropranolol ana bileşik gibi β–AR blokörü özellik gösterir. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda bu ilaçların eliminasyonları yavaşlar ve vücutta birikebilirler; bunun için dozlarının azaltılması gerekir.

Propranolol'dan başka aşağıdaki diğer ilaçlar da karaciğerde aktif metabolitlere dönüşürler: asebutolol, karvedilol, metoprolol ve tertatolol. Aktif metabolitin eliminasyon

TABLO 43.2

Selektif–olmayan bazı beta–blokör ilaçların başlıca kullanılış yerlerindeki dozlamları

ilaç	Dozlam		
	Stabil angina[1,2] (oral)	**Hipertansiyon[1,2] (oral)**	**Aritmiler (oral veya yavaş i.v.[3])**
Propranolol	80–240 mg/gün 2 veya 3 kezde (Ortalama: 160 mg/gün, iki kezde)	160–320 mg/gün 2 kezde (ortalama: 160–320 mg/gün, iki kezde)	1–10 mg (veya 10–40 mg günde 3–4 kez oral)
Oksprenolol	80–160 mg 2–3 kezde	80–320 mg/gün 2–3 kezde	40–240 mg 2–3 kezde
Pindolol	5–15 mg/gün 2–3 kezde	10–30 mg/gün 2–3 kezde	—
Nadolol	40–160 mg/gün 1 kezde (ortalama: 120 mg)	80–240 mg/gün 1 kezde	40–160 mg bir kezde
Timolol[4]	10–30 mg/gün 2 kezde	10–60 mg/gün 1–2 kezde	—
Sotalol	—	—	80–320 mg/gün oral, 1–2 kezde
Karvedilol[5]	25–50 mg, 2 kezde	12.5–25, 1 kezde (50 mg'a kadar çıkılabilir)	—

1. Tedaviye alt sınırdaki dozla başlanır, istenilen derecede kan basıncı düşmesi olana veya yan tesir ortaya çıkana kadar haftalık veya daha uzun aralarla doz artırılır. 2. Uzun süren tedaviden sonra ilaç birden kesilmez; "rebound" yan tesirler oluşabilir. 3. Metoprolol ve sotalol i.v. kullanılır. Türkiyede ikisinin de ampul şekli vardır. Sotalol başlangıçta 10 dakika süren yavaş i.v. İnjeksiyonla verilir, gerekirse saatlik aralarla tekrarlanır. Metoprololun i.v. kullanılışı için bkz. Tablo 43.3. Bu iki ilaç i.v.injeksiyonla EKG ile izleme yapılarak kullanılır. 4. Glokom tedavisi için lokal kullanılışına metinde değinilmiştir. Sistemik kullanılmaya özgü müstahzarları halen Türkiye'de pazarlanmamıştır. 5. Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde de kullanılır (bkz. 42. Konu).

yarılanma ömrü, ana ilacınkinden daha uzun olabilir; örneğin asebutolol'un eliminasyon yarılanma ömrü 2–7 saat olduğu halde, onun aktif metaboliti olan diasetolol'unki 8–12 saattir.

Seliprolol, atenolol, betaksolol ve nadolol hidrofilik olan β–AR blokörlerdir; bunlar karaciğerde metabolize edilmeksizin, olduğu gibi ve tümüyle böbreklerden itrah edilirler. Nadolol, itrahı, sadece glomerüler filtrasyon suretiyle olduğu için eliminasyon yarılanma ömrü en uzun olan (14–24 saat) iki blokör ilaçtan biridir (diğeri betaksolol). Atenolol da hidrofilik olması, fazla metabolize edilmemesi ve büyük kısmının değişmeden böbreklerden itrah edilmesi bakımından nadolol'a benzer; sotalol da benzer özellikler gösterir. Glomerüler filtrasyon hızı (kreatinin klerensi) azalmış hastalarda, bu ilaçların dozları azaltılmadığı takdirde vücutta birikirler ve plazma konsantrasyonları toksik düzeye çıkabilir. Örneğin, atenolol'un eliminasyon yarılanma ömrü normalde 6–9 saat olduğu halde, ağır böbrek yetmezliğinde 27 saati geçebilir.

β–AR blokörlerinin **eliminasyon yarılanma ömürleri** oldukça farklıdır (Tablo 43.1). Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle eliminasyona uğrayanlarda bu süre genellikle kısadır. Karaciğerde fazla değişmeyen, esas olarak böbreklerden atılan hidrofilik β–AR blokörlerinin eliminasyon yarılanma ömürleri ve etki süreleri propranolol ve diğer lipofilik ilaçlarınkinden uzundur.

β–AR blokörleri içinde eliminasyon yarılanma ömürleri ve etki süreleri kısa olanlar propranolol, asebutolol, labetolol, metoprolol, oksprenolol ve pindololdur. Bunların günde genellikle 2-3 kez verilmeleri gerekir; ancak metoprolol oksprenolol ve pindololun yavaş (uzatılmış) salan uzun etkili tabletleri yapılmıştır ve bunlar günde 1 kez verilebilirler. Halen antiaritmik ve antihipertansif olarak kullanılan **esmolol,** alyuvarların asetilkolinesterazı tarafından parçalanır, eliminasyon yarılanma ömrü 8 dakika kadardır ve çok kısa etkili β–AR blokörüdür, sadece i.v. İnfüzyon suretiyle kullanılır. Kardiyoselektif ilaçlar olan betaksolol, bisoprolol ve seliprolol ile selektif olmayan karvedilol ve nadololun eliminasyon yarılanma ömürleri atenolol'unki gibi uzundur. Bunların günlük dozu bir kezde verilebilir.

β–AR blokörü ilaçlar plasentayı geçip fötal dolaşıma girebilirler; bu ilaçları doğuma yakın alan kadınlardan doğan yenidoğanda bradikardi, hipotansiyon ve hipoglisemi bulunabilir. Bu ilaçlar süt ile itrah edilebildiklerinden emzirilen bebeğe geçebilirler.

Propranolol **birçok ilacın hepatik klerensini azaltır.** Bu, iki mekanizma ile olur: (i) propranolol hepatik kan akımını % 25'e kadar çıkabilen bir oranda azaltır ve (ii) hepatositlerde mikrozomal enzimleri kısmen inhibe eder. Bu etkileri, diğer birçok β–AR blokörü de gösterir. Hepatik eliminasyon hızı büyük ölçüde karaciğer kan akımı hızına bağlı olan lidokain'in klerensinde propranolol'un yaptığı azalmanın derecesi % 46 ve bupivakain'inkinde yaptığı ise % 35 olarak bulunmuştur (her iki ilaç da lokal anesteziktir, ilki antiaritmik olarak da kullanılır).

TABLO 43.3

Kardiyoselektif beta–blokör ilaçların başlıca kullanılış yerlerindeki dozlamları[1]

ilaç	Dozlam		
	Stabil angina[2](oral)	**Hipertansiyon[2,3] (oral)**	**Aritmi[4] (yavaş i.v.)**
Asebutolol	400-900 mg/gün, 1-3kezde	400–800 mg/gün, 1–2 kezde	12.5–50 mg
Atenolol	100 mg/gün, 1 veya 2 kezde	25-50 mg/gün, 1 kezde	—
Metoprolol	100-300 mg/gün, 2-3 kezde (yavaş salan [YS] 200 mg'lık tablet: 1-2 tablet/gün	100–400 mg/gün, 1 veya 2 kezde (YS tablet: 1 tablet/gün)	1-2 mg/dak hızında yavaş i.v. injeksiyonla 5 mg'a kadar, 5 dakika sonra 5 mg daha (toplam en fazla 10-15 mg) veya cerrahide 2-4 mg yavaş injeksiyonla gerekirse 5 dakika sonra 2 mg daha (toplam en fazla 10 mg) AMİ'de kullanılışı için metne bkz.
Bisoprolol	5–20 (genellikle 10) mg/gün, 1 kezde	5–20 (genellikle 10) mg/gün, 1 kezde	—
Nebivolol	—	2.5-5 mg/gün, 1 kezde	
Esmolol[5]	—	Acil durumlarda aritmide olduğu gibi	0.05–2 mg/dak hızı ile başlayıp alınan yanıta göre 25mg/dak'a kadar i.v. İnfüzyon hızı 5 dakikada bir artırılır, i.v. injeksiyonla da verilebilir.
Seliprolol	—	200-400 mg/gün, bir kezde	—

1. Türkiyede halen sistemik şekli pazarlanmamış olan betaksolol dahil edilmemiştir. 2. Tedaviye alt sınırdaki dozla başlanır, haftalık veya daha uzun aralarla istenilen derecede kan basıncı düşmesi olana veya yan tesir ortaya çıkana kadar doz artırılır. 3. Uzun süren tedaviden sonra ilaç birden kesilmez; "rebound" yan tesirler oluşabilir. 4. Diğer beta–blokörler ve asebutolol ağız yolundan mutat dozlarda belirli aritmilerin profilaksisi için ve atriyum fibrilasyonunun tedavisi için (bu durumda digoksinle birlikte) kullanılırlar. Burada sadece i.v. kullanılanlar gösterilmiştir. 5. Unstable angina ve belirli aritmilerin acil tedavisi için kullanılır (bkz. 40. ve 41. Konu).

β–AR BLOKÖRLERİNİN KULLANILDIĞI YERLER

1. Hipertansiyon tedavisi (bkz. 38. Konu).

2. Stabil anginalılarda nöbetlerin (angina atağının) profilaksisi (bkz. 40. Konu).

3. Bazı taşiaritmilerin tedavisi (bkz. 41. Konu). Az sayıda beta-blokör antiaritmik olarak kullanılır (propranolol, asebutolol, metoprolol, oksprenolol, nadolol, sotalol ve esmolol). Son iki ilaç sadece aritmi tedavisinde kullanılır.

Beta-blokörler, sempatoadrenal sistemin kalbin otomatisitesi ve iletim sistemi üzerindeki uyarıcı etkilerini azaltarak, özellikle sempatoadrenal aşırı etkinlik ile ilişkili ektopik atışları ve taşikardiyi düzeltirler. **Atriyal fibrilasyon**da ventrikül hızını kontrol altında tutmak için, özellikle tirotoksikozlu hastalarda digoksin ile birlikte kullanılırlar. **Supraventriküler taşikardiler**in ve **myokard infarktusu sırasında ortaya çıkan taşiaritmiler**in kontrol altına alınmasında yararlı olurlar. **Esmolol,** kısa etki süreli kardiyoselektif bir beta-blokör olarak supraventriküler aritmilerin (atriyum fibrilasyonu, atriyum flateri ve sinus taşikardisi dahil) kısa süreli tedavisinde ve cerrahi girişimler esnasında ortaya çıkan kısa süreli perioperatif taşikardi ve hipertansiyonun tedavisinde kullanılır. Sınıf III antiaritmik ilaç olan **sotalol**un antiaritmik olarak kullanılışına 42. Konuda değinilmiştir. Sotalolun koroner kalp hastalığı ya da kardiyomyopatiye bağlı spontan sürekli ventriküler taşikardinin sonlandırılmasında lidokainden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak duyarlı hastalarda torsades de pointes (torsad dö puent okunur) tipi tehlikeli aritmilere neden olabilir (Kayaalp, 2011).

4. Akut myokard infarktusunun tedavisi ve infarktus–sonrası profilaksi (ikincil profilaksi): Akut myokard infarktusu sırasında ağrı ve anksiyete nedeniyle kanda dolaşan katekolaminler artar; ayrıca koroner damar yatağındaki iskemi, adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salıverilmesini artırır. Katekolaminler kalbin oksijen ihtiyacının artırarak nekroz oluşmasını ve gelişmesini kamçılarlar. İskeminin artması, re–entry ve dolayısıyla tehlikeli aritmilerin ortaya çıkmasını da kolaylaştırır. Bu açıdan hareketle akut myokard infarktusunda katekolaminlerin etkisini antagonize etmek ve infarktuslu bölgeyi korumak, genişlemesini önlemek ve tehlikeli ventrikül taşiaritmilerinin gelişmesini engellemek için **propranol, atenolol ve metoprolol** tedavide denenmiş ve infarktus bölgesinin genişlemesini kısıtladıkları, ventrikül fibrilasyonu insidensini azaltabildikleri saptanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda **myokard infarktusunun akut dönem**inde β–AR blokörleriyle tedavinin mortaliteyi yaklaşık % 13-25 azalttığı bildirilmiştir. Bu dönemde β–AR blokörleri **aşağıdaki kontrindikasyonlar yoksa** kullanılabilirler: (i) Kalp atış hızının dakikada 60'tan az olması. (ii) Sistolik kan basıncının 100 mm Hg'den düşük olması. (iii) Orta derecede veya ağır sol ventrikül yetmezliği gelişmiş olması. (iv) Periferik doku hipoperfüzyonu belirtilerinin olması. (v) Ağır atriyoventriküler iletim anormallikleri bulunması (Mobitz tip II atriyoventriküler blok veya tam blok gibi). (vi) Ağır kronik obstrüktif veya aktif bronkospastik akciğer hastalığı bulunması.

Akut myokard infarktusunda (AMİ), **metoprolola erken (ilk 12 saat içinde) başlanır.** Önce ikişer dakika arayla 5 mg yavaş i.v. İnjeksiyonla verilir (toplam en fazla 15 mg'a kadar), 15 dakika sonra ağızdan 50 mg verilir ve 6 saat arayla bu dozda 48 saat süren uygulama yapılır, daha sonra idame tedavisine geçilir. İdame dozu günde 200 mg'dir, bölünmüş dozlar halinde verilir. Metoprolol uygulanması sırasında aşırı bradikardi olursa 0.6 mg i.v. atropin sülfat injekte edilir ve birkaç dakikalık aralarla toplam doz en fazla 2.4 mg olacak şekilde tekrarlanabilir.

Akut myokard infarktusunun erken döneminde ilk 12 saat içinde metoprolol yerine **atenolol** da yeterince denenmiş ve kullanıma girmiştir. Bu indikasyonda atenolol 5 dakika boyunca yavaş intravenöz injeksiyonla 5 mg verilir, 15 dakika ve 12 saat sonra 50 mg ağızdan verilerek idame tedavisine geçilir; bu uygulama günde 100 mg ağızdan atenolol verilerek sürdürülür.

En belirgin yarar hipertansiyonu ve sinüs taşikardisi bulunan akut myokard infarktuslu grupta olur. Bir gözlemsel incelemede bazı kliniklerde akut myokard infarktuslu hastaların yaklaşık yarısında, β–AR blokörlerinin halen kullanıldığı ve uygulamaya semptomların başlamasının ardından ilk birkaç saat içinde başlandığı bildirilmiştir.

Bir süreden beri β–AR blokörü tedavisi altındaki kimselerde, akut myokard infarktusu başladığında ilacın kesilmemesi, kesilmesine genellikle tercih edilir. Bu konuda karar verirken ilaç kesilmemesinin riskini, kesilmeye bağlı "rebound" fenomene karşı tartmak gerekir.

Yukarıda belirtilen beta-blokörler stabil-olmayan angina ve ST-segmenti yükselmesiz myokard infaktusunda da (bkz. 45. Konu) birinci sıra ilaçlara yardımcı olarak kontrindikasyon yoksa kullanılabilirler.

İkincil profilaksi: Akut myokard infarktusu geçirmiş hastalarda yeniden infarktus oluşmasını ve ani ölümleri önlemek için infarktustan 5-21 gün sonra başlamak suretiyle sekonder profilaksi yapılabilir, başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Bunun için ağızdan metoprolol (200 mg), atenolol (100 mg), propranolol (160 mg) veya timolol (20 mg), günde 1 veya 2 doza bölünerek verilir. Sekonder profilaktik uygulamalarda, kardiyak nedene bağlı mortalitenin kontrol grubuna göre önemli derecede azaldığı bulunmuştur. Bu ilaçların **kardiyoprotektif etkinliklerinin** antiaritmik, anti–iskemik, antihihipertansif ve belki de antitrombositik özelliklerinden kaynaklanabileceği varsayılmaktadır. Ancak hipotansiyonu, bradiaritmileri, astma ve KOAH gibi obstrüktif akciğer hastalığı ve kontrol altına alınmamış kalp yetmezliği olanlarda myokard infarkusundan sonra ikincil profilaksi için beta-blokör kullanılması uygun değildir.

5. Hipertiroidizm: Bu hastalıktaki belirtilerden bir kısmı (özellikle kalp-damar sistemiyle ilgili olanlar), dokuların sempatoadrenal uyarıya karşı duyarlığının artmış olmasına bağlıdır. Bu nedenle β–AR blokörü ilaçlar ya an-

titiroid ilaçlarla yapılan tedaviye yardımcı olarak veya cerrahi girişimden önce tek başına kullanılırlar. Taşikardi, palpitasyon, sinirlilik, anksiyete, hiperkinezi ve tremoru azaltırlar. Genişlemiş olan palpebral aralığı küçültürler ve ayrıca, gözün tam kapanmamasını da düzeltirler. Propranolol plazmada triiyodotironin düzeyini düşürür; fakat bu değişiklik diğer bazı β–AR blokörleri tarafından oluşturulmaz. β–AR blokörleri tiroid bezinin vaskülaritesini azaltarak cerrahi girişimi kolaylaştırırlar. Tiroid krizinde i.v. propranolol uygulanabilir; bir kezde, 1 mg/dak hızında toplam 5 mg injekte edilir ve gerektiğinde tekrarlanır; bu uygulama sırasında dolaşım kollapsına karşı dikkatli olmak gerekir.

Hipertiroidizm tedavisinde iSE'si olmayan β–AR blokörleri tercih edilir; genellikle, selektif–olmayan propranolol kullanılır. Fakat atenolol ve metoprolol gibi kardiyoselektif ilaçlar da aynı derecede etkili bulunmuşlardır. Bu hastalarda uzun süren β–AR blokörü uygulamasından sonra ilaç birden kesilirse, diğer kesilme belirtilerine ek olarak tiroid krizi de ("storm") ortaya çıkabilir.

6. Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati (idiyopatik subaortik stenoz): Seyrek görülen bu hastalığın standart tedavisi β–AR blokörleriyle yapılır. Myokardı gevşeterek aortun sol ventrikülden çıktığı bölgedeki fonksiyonel darlığı azaltırlar ve ventrikülün önündeki yükü hafifletirler. Fallot tetralojisinde propranolol (1 mg/kg p.o., günde 3 kez) tedavisi siyanoz nöbetlerini genellikle önleyebilir; sağ ventrikülün kontraktilitesini azaltarak etki yapar.

7. Kronik konjestif kalp yetmezliği: β–AR blokörlerin bu durumda kullanılışına 42. Konuda değinilmiştir. Bu indikasyonda bisoprolol, nebivolol ve karvedilol yeterince denenmiş ve seçilmiş olgularda yararlı bulunmuştur.

8. Migren: Migrenli hastalar üzerinde yapılan incelemelerin ekserisinde, β–AR blokörlerinin kronik uygulanması ile olguların çoğunda (fakat hepsinde değil) nöbet sıklığının genellikle % 50'den fazla azaldığı saptanmıştır. Bu denemelerde daha ziyade propranolol (günde ağızdan 80–160 mg) kullanılmıştır; Metoprolol (günde 100-200 mg) ve timolol (günde 10-20 mg) da kullanılır; fakat pindolol gibi iSE'li β–AR blokörlerinin migrene karşı etkisiz olduğu bulunmuştur. Migrenin nedeni bilinmediği gibi β–AR blokörlerinin bu hastalıkta profilaksi yapmasının mekanizması da kesinlikle bilinmemektedir. Propranolol'un meninks damarlarında vazodilatör etkiye aracılık eden β_2–AR'leri bloke ederek vazokonstriksiyon yapmasının profilaksi oluşmasında katkısı bulunabilir.

9. Feokromositoma ve benzeri durumlar: Bu hastalığın radikal tedavisi, cerrahi girişim ile tümörün çıkartılmasıdır. Hastayı ameliyata hazırlamak için ve ameliyat esnasında, α–AR blokörü ilaçlara ilave olarak β–AR blokörleri kullanılabilir.

10. Glokomun lokal tedavisi: Timolol maleat'm % 0.25–0.5'lik solüsyonunun göze damlatılması normal kimselerde ve **kronik açık–açılı** glokom olgularında göz–içi basıncı düşürür; aynı etki ağız yolundan timolol verildiğinde de oluşur. **Karteolol, betaksolol ve levobunolol'un** oftalmik solüsyonu da bu indikasyonda lokal kullanılır. Timolol gibi, diğer β–AR blokörü ilaçların sistemik uygulanması ile de benzer sonuçlar alınmıştır. Dar–açılı glokomda belirgin bir etkinlik göstermezler.

Timolol ve diğer β–AR blokörlerinin göz–içi basıncı düşürmeleri, processus ciliaris epitel hücrelerinde aköz hümör yapımını azaltmaları ile ilgilidir. Aköz hümörün drenajını etkilemezler. Sözkonusu etkinin β–AR'lerin blokajı ile ilgisi de kesin değildir. İlginç olarak adrenalin ve beta–mimetik (agonist) bir ilaç olan salbutamol da göz–içi basıncını düşürür; fakat bu etki iridokorneal açıdaki β–AR'ler aracılığı ile drenajın artırılmasına bağlı olabilir.

Timolol maleat; lokal pilokarpin (bkz. 71. Konu) veya lokal adrenalin (bkz. 73. Konu) veya sistemik asetazolamid (bkz. 48. Konu) tedavisi ile kombine uygulanırsa bu ilaçların göz–içi basınç üzerindeki düşürücü etkisini artırır.

Timolol uygulanması seyrek olarak gözde yanma, fotofobi, görme bulanıklığı, kaş ağrısı ve kızarma gibi lokal belirtilere neden olur. Yan tesir sıklığı pilokarpin veya adrenaline göre daha düşüktür. Keratokonjonktivitis sikka yaptığı için terkedilen praktolol'un aksine, timolol göz yaşı salgılanmasında azalma yapmaz. Gözden absorbe edilmesi sonucu kardiyovasküler nitelikte sistemik etki oluşturabilir. En sık görülen sistemik etkisi bradikardidir; kan basıncında hafif düşme yapabilir. Bronşiyal astma, konjestif

TABLO 43.4

İlave etkili (hibrid) beta-blokör ilaçların başlıca kullanım yerlerindeki dozlamları

ilaç	Dozlam (oral)		
	Stabil angina	Hipertansiyon	Konjestif kalp yetmezliği
Karvedilol	12.5-25 mg/gün, 2 kezde	12.5-50 mg/gün, 1-2 kezde	6.25-100 mg/gün, 2 kezde (diğer ilaçlarla birlikte)
Nebivolol	–	2.5-5 mg/gün 1 kezde	1.25-10 mg/gün, 1 kezde

Primer açık açılı glokomda göz-içi basıncın düşürülmesi

Betaksolol, %0.5'lik solüsyon veya %0.25'lik süspansiyon şeklinde göze günde 2 kez damlatılır.

Karteolol, %1'lik oftalmik solüsyon şeklinde, göze günde 2 kez damlatılır.

Levobunolol, %1'lik solüsyon şeklinde günde göze 2 kez damlatılır.

Metipranolol, %0.3'lük solüsyon şeklinde günde göze 2 kez damlatılır.

kalp yetmezliği ve kalp bloku olan hastalarda sistemik etkileri sorun oluşturabilir.

Karteolol, selektif-olmayan İSE'li hidrofilik bir β–AR blokörüdür. % 1'lik veya % 2'lik solüsyonu göze günde 2 kez damlatılır. **Betaksolol,** β_1–AR'lere selektiftir ve % 0.5'lik solüsyon halinde günde 2 kez damlatılarak kullanılır. Adrenalin solüsyonu iridokorneal açıdaki trabeküllerin β_2–AR'lerini etkileyerek aköz hümör drenajını artırmak suretiyle göz-içi basıncı düşürür. Adrenalinin bu terapötik etkisi betaksolol tarafından önlenemez. Bu nedenle betaksolol, adrenalin solüsyonu ile birlikte kullanılabilir ve böylece etkinliği artar. Sistemik yan tesirlerinin diğer β–AR blokörlerininkilerden daha zayıf olduğu bildirilmiştir. **Levobunolol**'un, %0.5'lik solüsyonu göze günde 2 kez birer damla damlatılır.

11. Anksiyete (bunaltı) bozuklukları: Özellikle panik reaksiyonlarda etkilidirler. Propranolol'un konuşmacılar ve müzisyenler gibi topluluk önüne çıktığında heyecanlananlarda heyecana bağlı belirtileri önlemek için etkili olduğu bildirilmiştir. Anksiyetenin eşlik ettiği aşırı sempatik sistem aktivasyonu belirtilerine (taşikardi ve çarpıntı gibi) ve diğer somatik belirtilere (titreme gibi) karşı etkili olduğu saptanmıştır. Fakat propranolol'un anksiyeteye karşı, klasik anksiyolitik ilaçlara ve sedatif ilaçlara göre bir üstünlüğü olduğu gösterilmemiştir.

12. Portal hipertansiyon: Sirozlu hastalarda oluşan portal hipertansiyon ile buna bağlı özofagus varislerinin kanama sıklığı profilaktik propranolol uygulanması ile, portal kan basıncının düşürülmesi sonucu azaltılabilir. Portal kan basıncı azalması splanknik bölgede kan akımının azalmasına bağlıdır. Damarların β_2-reseptörlerini fazla etkilemeyen kardiyoselektif blokörlerin bu indikasyondaki değeri propranololunki kadar değildir.

YAN TESİRLERİ

Bir zamanlar en sık kullanılan β-AR blokörü olan propranolol'un en geniş kullanılma alanını oluşturan hipertansiyonlu olgularda, ilacın kesilmesini gerektirecek derecedeki yan tesir insidensinin yaklaşık % 10 olduğu saptanmıştır. Diğer bazı β–AR blokörleriyle (örneğin metoprolol, atenolol gibi kardiyoselektif ilaçlarla) insidens daha düşüktür.

β–AR blokörlerinin yan tesirleri β–AR blokajına bağlı olanlar ve olmayanlar diye iki ana grupta toplanabilirler. Aşağıdaki yan tesirlerden **ii'den ix'a kadar olanlar** β–AR **reseptör blokajına bağlıdırlar.**

En sık görülen yan tesirler şunlardır:

(i) β–AR blokörleri ağızdan alındıklarında bulantı, kusma, diyare ve flatulans gibi **gastrointestinal bozukluklar** görülebilir. İlacın yemekten sonra alınması bu belirtileri azaltır.

(ii) Bronkokonstriksiyon: Astmalı veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda β–AR blokörleri astma nöbetine neden olurlar. β–AR blokörlerinin yaptığı bronkospazm adrenalin ve diğer beta-agonist ilaçlarla kolay giderilemez; onlara rezistans gösterir, fakat teofiline duyarlıdır.

Pindolol gibi iSE'li β–AR blokörleri, uzun süreli tedavide bronkokonstriksiyona bağlı yan tesirleri propranolola göre daha az oranda meydana getirirler; aynı olumlu durum, kardiyoselektif β–AR blokörleri için de geçerlidir.

(iii) Kalp yetmezliği: Kalp yetmezliği eğilimi olan olgular hariç tutulursa, β–AR blokör ilaçlarla tedavi sırasında konjestif kalp yetmezliği oluşması insidensi % 1–3'ü geçmez.

(iv) Sinus bradikardisi ve A–V blok: Kalpte başka bir anormallik yoksa, β–AR blokörü ilaçlarla tedavi sırasında kalp atış hızının 50'ye kadar düşmesi (sinusal bradikardi) genellikle bir sorun oluşturmaz. A–V blok ve aşırı bradikardi, gerekirse atropinle düzeltilebilir.

(v) Glukoza dayancın azalması: β–AR blokörleri, dozları ve veriliş süreleri ile orantılı bir şekilde glukoza dayancı (toleransı) biraz azaltırlar. Ancak diyabetli hastalarda kontrindike değildirler. Hiperosmolar non-ketotik koma eğilimi yaratan durumlarda koma olasılığını artırırlar. Glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri pankreastan insülin salgılanmasını ve dokuların insüline duyarlığını azaltmalarına bağlıdır. Öte yandan, insulin veya sulfonilüre türevi oral antidiyabetik ilaç uygulanan hastalarda onların yaptıkları hipoglisseminin şiddetini ve süresini, hipoglisemiyi tamponlamaya çalışan refleks sempatoadrenal etkinliği azaltarak, artırırlar. Ayrıca hipoglisseminin haberci belirtilerinden bazılarını (taşikardi ve tremor gibi) maskeleyebilirler. Hipoglisemi sırasında refleks olarak salıverilen katekolaminlerin α–AR etkinliğini artırarak hipertansif krize neden olabilirler. Glukoz metabolizması ile ilgili bu yan tesirler (hipoglisseminin tamponlanmasının bozulması dahil) kardiyoselektif ilaçlarla daha az olur.

(vi) Lipid metabolizmasının bozulması: Buna yukarıda değinilmiştir. Bu etkilerin insülin salgılanmasındaki azalmanın lipid metabolizmasına yansıması ile ilgili olması olasıdır.

(vii) Ekzersize toleransın azalması: β–AR blokörleri kalp debisini ve çizgili kas kan akımını azaltmaları ve ekzersiz sırasında bu parametrelerde oluşması beklenen refleks artmayı frenlemeleri nedeniyle ekzersize toleransı ve kasların performansını azaltırlar. Güçsüzlük ve kesiklik yaparlar; kas yorulmasını kolaylaştırırlar. Atletik performansı düşürürler.

(viii) Periferde kan akımı azalmasına bağlı diğer yan tesirler: Hafif periferik arter hastalığı bulunan kimselerde β–AR blokörü tedavisi, intermitent klodikasyon veya Raynaud sendromunun ortaya çıkmasını kolaylaştırır. İlerlemiş olgularda klodikasyon veya Raynaud krizlerini sıklaştırırlar; ekstremitelerde gangrene neden olabilirler. Normal kimselerde bile cilt kan akımının azaltılmasına bağlı olarak üşümeye ve el ve ayaklarda soğumaya neden olabilirler. Periferik kan akımının azalması, periferik damar rezistansının değişmesinden ziyade,kalp debisinin azalmasına bağlıdır.

(ix) Kesilme sendromu ve "rebound" olayı: β–AR blokörleriyle uzun süre ve düzenli bir şekilde tedavi gören hastalarda ilacın birden kesilmesi bazı olgularda birkaç gün süren kesilme sendromuna neden olur. Bunun belirtileri, bir organ bozukluğu bulunmayan hipertansiyonlu hastalarda kan basıncı yükselmesi, taşikardi, palpitasyon, tremor, genel bir kırıklık (malez), terleme ve başağrısıdır. Hasta anginalı ise bu belirtiler yanında angina nöbetlerinin sıklaşması, tehlikeli ventriküler aritmiler, myokard infarktusu ve hatta ani ölüm olabilir. Kesilme sendromunun yukarıda sayılan belirtilerinden bazıları, bu durumun "rebound" olay niteliğinde olduğunu gösterir. Kesilme sendromu, ilaç kesildikten bir kaç gün sonradan iki haftaya kadar uzayan süre içinde ortaya çıkar. Kesilme sendromunun belirtileri, uzun süre sürekli β–AR blökörüne maruz kalmanın β–AR'lerin dokularda sıklığını (dansitesini) artırması ("up-regulation") sonucu sempatoadrenal uyarılara duyarlık artması ile ilişkilidir. Bu süre içinde küçük dozda adrenalin veya noradrenalin i.v. İnfüzyonla verildiğinde, bunlara duyarlığın artmış olduğu görülebilir.

Kesilme sendromunu önlemek için, uzun süre β–AR blokörü ilaç tedavisi gören hastalarda **ilaç birden kesilmemelidir;** ilacın dozu 1–2 hafta içinde giderek azaltılarak **kesilme yavaş yapılmalıdır.**

Birden kesilmesi sonucu, kesilme sendromuna yol açan diğer bir ilaç grubu, Türkiyede artık pazarlanmayan klonidin ve benzeri ilaçlardır (guanfasin ve metildopa gibi) ve bunların kesilme sendromu β–AR blokörleri tarafından şiddetlendirilir. Bu iki grup ilaç, hipertansiyon tedavisinde olduğu gibi, birlikte kullanılıyorlarsa; kesilecekleri zaman önce β–AR blokör ilaç yavaş olarak kesilir ve bundan birkaç gün sonra klonidin veya benzeri ilacın yavaş olarak kesilmesine başlanır.

(x) SSS ile ilgili yan tesirler: Bunlara propranolol başlığı altında değinilmiştir.

(xi) Diğer yan tesirler: Diğer ilaçlar gibi β–AR blokörü ilaçlar da cilt, mukoza ve kemik iliği ile ilgili çeşitli tipte alerjik belirtilere neden olabilirler. İmmünolojik temele dayanan ilginç bir yan tesir, praktolol'un yaptığı keratokonjonktivitis sikka, kornea delinmesi ve ciltte psöriyazis'e benzeyen lezyonlarla karakterize **göz–deri sendromudur.** Bu sendromun oluştuğu olgularda sklerozan peritonit geliştiği de saptanmıştır. β–AR blokörü kullananlarda gözde kuruluk olursa, ilacın kesilmesi uygun olur. β–AR blokörleri psöriaziform, likenoid veya ekzamatöz cilt lezyonlarına neden olabilirler. Psöriyazis eğilimi olanlarda onu tetikleyebilirler veya varolan psöriazisi şiddetlendirebilirler. Pindolol, yüksek dozda, kan basıncını artırabilir; nadiren sistemik lupus eritematosus sendromu oluşturduğu bildirilmiştir. Sotalol EKG'de QT mesafesini uzatır, bu olay ventrikül myokardının faz 3 hiperpolarizasyonunu inhibe etmesine bağlıdır. Aşırı dozda veya QT'yi uzatan diğer ilaçlarla etkileşme sonucu polimorfik ventrikül taşikardisi yapma potansiyeli vardır.

β–AR blokörleri uzun süre kullanan erkeklerde, % 20–25 oranında **impotens** meydana gelebildiği bildirilmiştir. Bu ilaçlar yüksek dozda, istirahat durumundaki plazma potasyum düzeyini ve ekzersiz sırasında meydana gelen artmayı yükseltirler; böylece **hiperkalemi yapabilirler** (Waal–Manny, 1987).

β–AR blokörlerinin nadir olarak görülen yan tesirleri arasında alopesi, geçici sağırlık, retroperitoneal fibrozis, Peyronie hastalığı ve ateş bulunur.

Akut β–AR blokörü zehirlenmesi ve tedavisi: β–AR blokörü ilaçlar çok yüksek dozda vücuda girdiklerinde bradikardi, hipotansiyon, kardiyojenik şok, solunum depresyonu, konvülsiyonlar ve koma ile karakterize akut zehirlenmeye neden olabilirler. Ölüm genellikle asistoliye bağlıdır. Praktolol ve sotalol gibi ilaçlarla olan akut zehirlenme olgularının bazılarında, sinus taşikardisi ve taşiaritmiler oluştuğu görülmüştür. Bu ilaçlardan bazılarının terapötik indeksi yüksek bulunmuştur; örneğin optimal dozun 100 katından fazla metoprolol alan iki genç hastada başlangıçta hipotansiyondan başka bir belirti gözlenmemiştir.

Ciddi olmayan belirtiler gösteren olgularda tedavi yapılmaz, zehirleneni gözlem altında tutmakla yetinilir. Yukarıda sayılan mutad belirtilerin oluştuğu ciddi zehirlenmelerde **"atropin+ β–AR agonisti (stimülanı) ilaç"** teda-

TABLO 43.5
Beta–blokör ilaçlarla tedavi yaparken çeşitli yan tesirler veya kontrindikasyon oluşturan durumlarla karşılaşıldığında kısmen çözüm getirebilecek önlemler

Yan tesir veya durum	Önlem
Bronkospazm	Kardiyoselektif ilaç kullanılması
Bradikardi, A–V blok	İSE'li ilaç kullanılması
SSS ile ilgili olanlar	Hidrofilik ilaç kullanılması
Kaslarda güçsüzlük, ekstremitelerde soğuma, üşüme, Raynaud fenomeni, klodikasyon	Kardiyoselektif veya İSE'li ilaç kullanılması
Kas krampları	İSE'li ilaç kullanılması
Böbrek yetmezliği	Lipofilik ilaçların kullanılması veya hidrofilik olanların dozunun ayarlanması
G–i belirtileri	Tok karna ilaç alınması
Hipoglisemi	Kardiyoselektif ilaç kullanılması
Uyunç eksikliği	Uzun etkili hidrofilik ilaçların veya yavaş–salımlı şekillerin kullanılması

visi yapılır. β-AR stimülanı olarak izoproterenol, o yoksa dopamin ve dobutamin tercih edilir; bu ilaçlar belirtiler düzelene kadar i.v. infüzyon şeklinde verilirler. İngilterede bir olguda 65 saat içinde 115 mg izoproterenol infüze edilmesinin gerektiği ve diğer bir olguda tedavi için hastanenin bütün izoproterenol stokunun harcandığı bildirilmiştir.

Diğer seçenekler **glukagon** ve diğer bazı ilaçlardır (bkz. 11. Baskı, s.467).

KONTRİNDİKASYONLARI

(i) Kalp ile ilgili durumlar: Ağır bradikardiler, ileri evre konjestif kalp yetmezliği, aorta stenozu, kardiyojenik şok ve perikardit gibi düşük debili kalp hastalıkları ve 2. ve 3. derece bloklarda β–AR'ler kullanılmamalıdır. Klinik belirti vermeyen kardiyomegali halleri, valvüler regürjitasyonlar, Prinzmetal anginası (eğer tanı konulabilmişse) ve kalpte iletimi bloke eden ilaçlarla (verapamil, kinidin ve benzerleri gibi) zehirlenmeler göreceli kontrindikasyonlardır.

(ii) Solunum yolu hastalıkları: Beta-blokörler (özellikle selektif-olmayanlar) hava yolları üzerindeki bronkodilatör sempatoadrenal tonusu kaldırarak bronkospazmı kolaylaştırabilirler. Ağır bronşiyal astma kontrindikasyondur. Hafif astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), bazı akciğer infeksiyonları ve alerjik rinit göreli kontrindikasyonlardır. Başka bir tedavi seçeneği yoksa iyi kontrol altına alınmış astmalılarda veya KOAH olanlarda bir kardiyovasküler hastalık nedeniyle beta-blokörlerle tedavi gerekebilir, bu durumda kardiyoselektif ilaçlar (atenolol, bisoprolol, metoprolol ve nebivolol gibi) tercih edilmeli, uzman gözetimi altında düşük doz verilmelidir ve hasta yan tesirler bakımından izlenmeldir.

(iii) Periferik vasküler hastalıklar: Obstrüktif periferik arter hastalıkları (aterosklerotik tromboanjiitis obliterans gibi) kontrindikasyonlardır. Raynaud sendromu ve diğer vazospastik periferik damar hastalıkları göreceli kontrindikasyonlardır.

(iv) SSS ile ilgili durumlar: Ağır depresif hastalık propranolol için kontrindikasyon sayılır. Bu durumlarda fazla lipofilik olmayan atenolol ve diğer hidrofilik blokörler denenebilir.

Çeşitli kontrindikasyon durumları veya yan tesirler karşısında β–AR blokörü ilacın türünü değiştirmek suretiyle sorunun kısmen olsun önlenmesi mümkündür. Bu konuda tavsiye edilen önlemler Tablo 43.5'te gösterilmiştir.

Etkileşmeler: insülin veya sulfonilüre türevi oral antidiyabetiklerle tedavi altındaki hastalarda kullanıldıklarında bu ilaçların hipoglisemik etkilerini daha önce açıklandığı şekilde artırırlar ve süresini uzatırlar. Hipoglisemi oluştuğunda, düzeltmek için adrenalin injekte edilirse etkinliği azalmıştır. Bronşiyal astmalılarda kullanılan β–AR stimülanı ilaçların bronkodilatör etkisini de azaltırlar.

Simetidin; propranolol ve benzeri lipofilik ilaçların karaciğerden ilk geçişteki metabolizmalarını inhibe ederek onların sistemik biyoyararlanımlarını artırır ve etkilerini güçlendirir. Prostaglandin sentez inhibitörü bir ilaç olan indometasin ve benzeri NSAii'ler propranolol'un antihipertansif etkinliğini azaltırlar. Fenilefrin, fenilpropanolamin, psödoefedrin ve diğer bazı sempatomimetik ilaçlar göz veya burun damlası şeklinde ve özellikle ağızdan antigripal müstahzarlar içinde alınırlarsa, β–AR blokörü ilaç tedavisi altındaki hastada belirgin kan basıncı yükselmesi yapabilirler; bundan sakınılmalıdır.

β–AR blokörleri kalp glikozidlerinin ve kalsiyum kanal blokörlerinin A–V iletim üzerindeki depresan etkilerini artırırlar; ayrıca verapamil ve diltiazem gibi blokörlerin myokard kontraktilitesini azaltıcı etkilerini potansiyalize edebilirler. β–AR blokörleriyle tedavi edilmekte olan hastalara dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörler ağız yolundan verilebilir. Ancak özellikle verapamil gibi kalbi deprese eden kalsiyum antagonistlerinin (bkz. 40. Konu) β–AR blokörleriyle birlikte kullanılmaları tehlike yaratabilir; hipotansiyon, asistoli ve ciddi aritmilere neden olur. Hastaya daha önce β–AR blokörü bir ilaç verilmişse bunun etkisi geçmeden i.v. verapamil verilmelidir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. SELEKTİF-OLMAYAN BETA-BLOKÖRLER

1. Propranolol müstahzarları:
- Dideral Tablet (Sanofi Aventis): 40 mg propranolol HCl, 50 tablet/kutu

2. Pindolol müstahzarları:
- Visken Tablet (Novartis): 5 mg pindolol, 30 tablet/kutu

3. Oksprenolol müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

4. Timolol müstahzarları:
Oral şekilleri Türkiyede pazarlanmamıştır.
Göz damlası:
- Timoptic-XE Steril Oftalmik Solüsyon (Merck Sharp and Dohme): % 0.5 timolol maleat/ 5 ml 1 Şişe/kutu.
- Timosol Steril Göz Da ml ası (Bilim): % 0.25'lik ve % 0.5 timolol maleat/5 ml, 1 Şişe/kutu.

5. Nadolol müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

II. b-1'e SELEKTİF BETA-BLOKÖRLER

1. Asebutotol müstahzarları:
- Prent Tablet (Bayer): 200 mg asebutolol, 30 tablet/kutu

2. Atenolol müstahzarları:
- Tensinor Tablet (Astrazeneca): 50 mg ve 100 mg atenolol, her biri 28 tablet/kutu
- Nortan Tablet (Sanofi Aventis): 50 mg ve 100 mg atenolol, her biri 28 tablet/kutu
- Atolteva Tablet (Med-İlaç): 50 mg ve 100 mg atenolol, her biri 30 tablet/kutu
- Atenolol-klortalidon içeren kombine müstahzarlar;
- Tenoretic Film Tablet (Astrazeneca): atenolol ve klortalidon 50 mg/12.5mg ve 100 mg/25 mg içeren tablet, 28 tablet/kutu
- Atexal Film Tablet (Sandoz), atenolol ve klortalidon 50mg/12.5 mg ve 100mg/25 mg içeren tablet, 30 tablet/kutu

3. Bisoprolol fumarat müstahzarları:
- Concor Lak tablet (Daiichi Sankyo): 5 mg bisoprolol fumarat 30 tablet/kutu; 10 mg bisoprolol fumarat, 30 tablet/kutu

- Soprano Film Tablet (Sandoz): 5 mg bisoprolol fumarat 30 tablet/kutu

Bisoprolol-hidroklorotiyazid içeren kombine müstahzarlar;

- Soprano Plus Film Tablet (Sandoz): bisoprolol fumarat ve hidroklorotiyazit 5 mg/12.5 mg ve 10mg/25 mg içeren tablet, 30 tablet/kutu
- Lodoz Lak Tablet (Daiichi Sankyo): bisoprolol fumarat ve hidroklorotiyazit 2.5 mg/6.25 mg 30 tablet/kutu

4. Metoprolol (süksinat ve tartarat) müstahzarları:

- Beloc Ampul (i.v) (Astrazeneca): 5mg metoprolol tartarat/5 ml, 1x5 ml ampul/kutu
- Beloc Yavaş salı ml ı film tablet (Astrazeneca): 200 mg metoprolol tartarat, 20 tablet/kutu
- Lopresor Film kaplı tablet (Novartis): 100 mg metoprolol tartarat, 20 tablet/kutu
- Lopresor SR divitab (Novartis): 200 mg metoprolol tartarat, 14 tablet/kutu
- Beloc Zok Kontrollü salımlı film tablet (Astrazeneca): 25 mg metoprolol süksinat, 20 tablet/kutu; 50 mg metoprolol süksinat, 20 ve 90 tablet/kutu; 100 mg metoprolol süksinat, 20 ve 90 tablet/kutu
- Saneloc Değiştirilmiş salımlı tablet (Sandoz): 50 mg metoprolol süksinat, 20, 30 ve 90 tablet/kutu; 100 mg metoprolol süksinat, 20 ve 90 tablet/kutu; 200 mg metoprolol süksinat, 20, 30 ve 90 tablet/kutu

5. Esmolol müstahzarları:

- Brevibloc Flakon (i.v) (Eczacıbaşı-Baxter): 100mg esmolol HCl/10 ml, 1x10 ml flakon/kutu
- Brevibloc (Eczacıbaşı-Baxter) Premiks infüzyon çözeltisi: 2500mg esmolol HCl/250 ml, 250 ml inf. torba

III. İLAVE ETKİLİ (HİBRİD) BETA-BLOKÖRLER

a. Selektif-olmayanlar

1. Karvedilol müstahzarları

- Arlec Tablet (Ali Raif): 3.125 mg, 6.25 mg, 12.5 mg, ve 20 mg kervedilol, her biri 28 tablet/kutu
- CarvexalTablet (Sandoz): 6.25 mg, 12.5 mg, ve 20 mg karvedilol, her biri 30 tablet/kutu
- Coronis Tablet (Bilim): 6.25 mg, 12.5 mg, ve 20 mg kervedilol, 28 tablet/kutu
- Dilatrend Tablet (Deva): 6.25 mg, 12.5 mg, ve 20 mg karvedilol, 30 tablet/kutu
- Kinetra Tablet (Sanovel): 3.125 mg, 6.25 mg, 12.5 mg, ve 20 mg karvedilol, 28 tablet/kutu

2. Karteolol müstahzarları

- Carteol L.P.Uzun Etkili Göz Da ml ası-Steril (Bousch & Lomb): %1 ve %2 karteolol HCl, 1x3 ml Şişe/kutu.
- Carteol LP Tek Dozluk Uzun Etkili Göz Da ml ası (Abdi İbrahim): %1 ve %2 karteolol HCl, 0,2 ml x30 Flakon/kutu.

3. Labetolol müstahzarları

Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

b. Selektif olanlar

1. Betaksolol müstahzarları

- Betoptic S Oftalmik Süspansiyon (Alcon): % 0,25 betaksolol, 1x 5 ml Şişe/kutu.
- Betoptic Steril Oftalmik Solüsyon (Alcon): % 0,5 betaksolol, 1x 5 ml Şişe/kutu.

2. Nebivolol müstahzarları

- Nexivol Tablet (Abdi İbrahim): 5 mg nebivolol HCl, 28 ve 84 tablet/kutu
- Vasoxen Tablet (Ulagaylar): 5 mg nebivolol HCl, 28 ve 84 tablet/kutu

3. Seliprolol müstahzarları

Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

44. Konu
HİPOLİPİDEMİK İLAÇLAR

Giriş • Hiperlipidemi ile Ateroskleroz Arasındaki İlişki • Lipoproteinler ve Hiperlipoproteinemiler Hakkında Genel Bilgiler • Hipolipidemik İlaçların Sınıflandırılması • I. Lipoprotein Sentezini Azaltan İlaçlar • 1. HMG–KoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler) • 2. Fibratlar •3. Nikotinik Asid • Asipimoks • II. Lipoprotein Katabolizmasını Artıran İlaçlar • 1. Safra Asidi Bağlayan Reçineler •Kolestiramin ve Kolestipol • III. Kolesterol absorpsiyonunu azaltanlar, ezetimib • IV. Diğer İlaçlar • Antihiperlipemik Tedavinin Klinik Farmakolojisi • Hiperlipidemilerde İlaçlarla Profilaksinin Başarısı • İlaç Uygulanması ile ilgili İlkeler • Metabolik Sendrom • İkincil Hiperlipidemiler • Müstahzar Örnekleri •

Hipolipidemik ilaçların en önemli kullanılış yeri ateroskleroza bağlı ölümcül kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi olduğu için ilaçlara değinmeden önce ateroskleroz ve aterojenezis hakkında bilgi verilmesi uygun görülmüştür.

Ateroskleroz ve aterojenezis hakkında genel bilgiler

Hipolipidemik ilaçlar, hiperlipidemisi (hiperkolesterolemi ve/veya hipertrigliseridemisi) olan hastalarda kronik olarak ağızdan uygulanmak suretiyle kullanılan ve lipidemiyi azaltan ilaçlardır. Patolojik bir durum olan hiperlipidemi yerine daha doğru bir deyimle **dislipidemi** de denilir. Bu deyimin kapsamı içine, diğer bir patolojik durum olan yüksek dansiteli lipoproteinin azalmış olması da girer. Arterlerde ateroskleroz gelişmesini yavaşlatmak, oluşmuşsa ilerlemesini yavaşlatmak ve hatta geriletmek suretiyle, **koroner kalp hastalığı (KKH)** ve diğer aterosklerotik (iskemik) kalp–damar hastalığı riskini azaltmak için kullanılırlar. Koroner kalp hastalığına, koroner arter hastalığı da denilir.

Ateroskleroz, intima altında lipid birikmesi ve buna bağlı ikincil olaylar ve sonuçta **ateroskleroz plağının** oluşması ile karakterize bir arter hastalığıdır. Ateroskleroz ve onun, arterini bozduğu organların hastalıkları (kalp, beyin, böbrek ve ekstremiteler gibi) sanayileşmiş ülkelerde en başta gelen ölüm nedenini oluştururlar; ölüm nedeni olarak neoplastik hastalıklara göre yılda iki kezden daha fazla bir oranda ölümden sorumludurlar. Aterosklerozun en ölümcül yanı KKH insidensini ve ona bağlı mortaliteyi artırmasıdır; gelişmiş ülkelerde (A.B.D., Kanada ve İsveç gibi) yapılan istatistikler, toplam ölümlerin %30–35 dolayındaki bir bölümünün KKH'ye bağlı olduğunu göstermiştir. Güvenilir ve etraflı sağlık istatistikleri olan A.B.D.'de KKH'nin en ciddi ve ölümcül şekli olan myokard infarktusundan ölenlerin sayısı yılda 500.000'den fazladır. Bu ülkede KKH olgularının tıbbi bakımının direkt bedeli yılda yaklaşık 50 milyar dolar ve bu hastalığın ekonomiye toplam yükü yılda 100 milyar dolar olarak kestirilmiştir. Türkiyede yeterli istatistiksel bilgi olmadığı için, bu istatistiksel veriler hipolipidemik ilaçlarla seçilmiş hastalarda veya riskli kişilerde yapılacak birincil (birincil) ve özellikle ikincil (ikincil) profilaksiye yönelik tedavinin sağlayacağı yararı ve onun maliyet etkililiğini tartmak için bir fikir vermek amacıyla verilmiştir. Ateroskleroza bağlı KKH ve diğer damar hastalıkları; çeşitli risk faktörlerinin bir arada ortaya çıkmaya başlaması sonucu genellikle orta yaşlarda belirirler ve **yaşlanma ile doğru orantılı** bir şekilde artarlar. Ateroskleroz oluşmasına katkıda bulunan risk faktörlerinin başlıcaları Tablo 44.2'de gösterilmiştir.

Hiperlipidemi ile ateroskleroz arasındaki ilişki: Ateroskleroz ve onun en yaygın ve ölümcül sonucu olan koroner kalp hastalığı ile hiperkolesterolemi arasında yakın bir ilişki olduğu birçok epidemiyolojik incelemede inandırıcı bir şekilde gösterilmiştir. Plazmanın trigliserid düzeyinin veya trigliseridden zengin plazma lipoproteini türü olan çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) içindeki kolesterol fraksiyonunun yüksekliği ile KKH arasında bağımsız bir ilişki olduğu kesin olarak gösterilmiş değildir; ancak aralarındaki ters orantı nedeniyle trigliseridden zengin lipoproteinlerin yükselmesine YDL kolesterolu konsantrasyonu azalması eşlik ettiği için, arada dolaylı bir ilişki de vardır. ABD'de NCEP ATP III (2001) hipertrigliseridemiyi (150 mg/dL'den fazla) KKH için risk faktörü olarak dikkate alır. ÇDDL'nin aterojeneze katkısında plazmadaki düzeyinden çok, ÇDDL partikülünün büyüklüğünün ve alt-tipinin rol oynadığı düşünülmektedir. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolu (YDL–k) düşüklüğü, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Plazmada **total kolesterol (T–k)** ve **düşük dansiteli ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolu (DDL–k ve YDL-k) ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi** gösteren epidemiyolojik ve diğer tür bulgular aşağıda açıklanmıştır. Bu bulguları günümüzde değerlendirirken yeni verilerin açıkça ortaya koyduğu YDL'nin, LDL'nin olumsuz etkisi üzerindeki engelleyici rolü ve bunu yansıtan **T-k/YDL-k (total kolesterol/YDL kolesterolu) oranı** da gözönünde tutulmalıdır. Sözü edilen oran, sistolik kan basıncı ve yaş ile birlikte insanda kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini belirleyen temel göstergelerdir (bkz. Kayaalp, 2011, s. 1031-1034'deki açıklamalar ve risk tahmin cetvelleri). Sözkonusu bulgular şunlardır: **(i)** Ateroskleroza bağlı arter hastalığı, özellikle koroner hastalığı, olan hastalar, kendi yaş gruplarındaki sağlıklı hastalara oranla daha yüksek serum kolesterol düzeyi gösterirler. **(ii)** Serum kolesterol düzeyi yüksek olan toplumlarda ateroskleroz ve onun komplikasyonları daha sık görülür. Serum kolesterol düzeyi, yaşına göre, toplumun en üst beşte-birinde ("quintile", yaklaşık 230 mg/dL'nin üstünde) bulunan orta yaşlı erkeklerde 65 yaşından önce koroner hastalığından ölüm ("koroner ölümü") riski yaklaşık %10 olduğu halde, kolesterol düze-

yi, en alt beşte-birde (yaklaşık 170 mg/dl'nin altında) bulunanlarda risk %3'tür. **(iii)** Plazma DDL-k düzeyindeki her 30 mg/dl'lik bir değişme (artma veya azalma) KKH riskini yaklaşık %30 oranında değiştirir yani artırır veya azaltır (Grundy ve diğ., 2004). **(iv) YDL kolesterolu düzeyindeki her bir 5 mg/dl'lik artmanın bu riski yaklaşık %10 azalttığı kestirilmiştir** (Baron, 2002). (v) Deney hayvanlarını kolesterolden zengin olan ve böylece serum kolesterol düzeyini yükselten diyetle beslemek suretiyle, onların arterlerinde aterosklerotik lezyonlar oluşturmak mümkündür. **(vi)** Aterosklerozlularda intima altında toplanan, kolesterolden zengin lipidlerin oluşturdukları aterom plaklarında lipid bileşimi, serumdaki lipidlerin bileşimine paralellik gösterir.

DDL'nin, çeşitli koşullarda lipid peroksidasyonuna yatkın bir lipoprotein olması da onun aterojenik potansiyelini artırır. Çünkü **DDL'nin peroksidlenmiş şekli**, normal hücrelerin DDL reseptörleri aracılığı ile kandan temizlenemez; fakat makrofajların ve endotel hücrelerinin bu maddeye özgü reseptörleri aracılığı ile aterosklerotik lezyonlardaki hücrelerde toplanır ve orada damar çeperi hipertrofisini stimüle eder. Erken KKH gelişmesi ile ilişkili diğer bir lipoprotein, **lipoprotein (a)**'dır. Bu madde, DDL'ye bir molekül apo (a) proteini bağlanması ile oluşur ve aterojenik potansiyeli DDL'ninkinden daha fazladır; arter çeperine çökmeye yatkınlığının fazla olması ve fibrinoliz olayını inhibe etmesi nedeniyle ateroskleroz ve ateroskleroz lezyonu üzerinde tromboz (aterotromboz) yapma eğilimi yüksektir.

Ateroskleroz oluşmasında ilk basamağın **endotel disfonksiyonu** gelişmesi olduğunu gösteren deneysel kanıtlar elde edilmiştir. Örneğin hiperkolesterolemili ve diyabetli veya esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, yapısal damar değişiklikleri veya klinik semptomlar ortaya çıkmadan çok önce, damar endotel fonksiyonu bozulur. Şöyle ki, bu hastalarda periferik dolaşımda ve koroner dolaşımda önce, asetilkolin ile meydana getirilen endotele-bağımlı vazodilatasyonun (**NO/nitrik oksid** salıverilmesindeki artmanın), sonra kan akımının damar endoteli üzerinde mekanik etkisine bağlı NO salıverilmesinin ve vazodilatasyonun azaldığını ve daha sonra NO'ya vasküler düz kasın duyarlığının azalmaya başladığını gösteren deneysel bulgular elde edilmiştir. Bunun ardından düz kas hücrelerinin **media'dan intimaya göç etmeleri** (migrasyon), **orada proliferasyona uğramaları** ve kandan damar çeperine **monositlerin ve makrofajların infiltrasyonu** gibi olaylar gelişir. Kandan, adıgeçen inflamatuvar hücrelerin, hatta T lenfositlerin infiltrasyonu dikkate alınarak bazı araştırıcılarca aterosklerozun **arterlerin kronik inflamatuvar bir hastalığı** olduğu ileri sürülmüştür. Makrofajlar damar çeperinde kolesterol ile dolarak **köpük hücrelerine** dönüşürler. **NO'nun,** fizyolojik koşullarda damar çeperinde mitojenez üzerinde ve bu arada çoğalması aktive edilmiş düz kas hücrelerinin proliferasyonu üzerinde **inhibitör etkisi** vardır. Media'dan intima'ya düz kas hücresi göçünün ve orada proliferasyona uğramasının, anjioplasti operasyonundan sonra gelişen **restenoz ve baypas greftlerinin tıkanması** gibi vasküler girişim komplikasyonlarının oluşmasına da katkısı vardır. Endotel disfonksiyonu geliştirmeye bazı hastaların daha yatkın olduğu sanılmaktadır. Koroner ve serebral arterlerin yatkınlığının diğer arterlere göre daha fazla olması olasıdır.

Tam gelişmiş bir aterosklerozun tipik göstergesi olan **aterom plakları**, intimada esas olarak, köpük hücreleri ile infiltre olmuş ve proliferasyona uğramış düz kas hücrelerinden ibarettir. Aterom plakları, mekanik etkisiyle arter lumeninde **daralma (stenoz)** yapar ve daha öteye giden kan akımını azaltarak iskemiye bağlı semptomları tetikler (40. Konu, Şekil 40.2). Plaklar lumenin bir yanını daraltan **eksentrik plak** veya onu çepeçevre daraltan **konsentrik plak** şeklinde olurlar. Plakların üzerini örten endotelde çok önceden başlamış olan disfonksiyon nedeniyle, antitrombositik ve vazodilatör etkili iki endotel–kaynaklı lokal hormon (parakrin faktör) olan **NO ve prostasiklin**'in üretimi ve salıverilmesi azalmıştır. Kronik olarak tıkanıklığa yol açan intakt bir plağın yarılması veya patlaması plak üstünde **trombus** oluşumunu (trombojenezis'i) daha da kolaylaştırır ve oluşan trombus tarafından arter kısmen (**stabil olmayan anginada** ve ST yükselmesiz myokard infarktusunda olduğu gibi) veya tamamiyle (**akut myokard infarktusunda** olduğu gibi) tıkanabilir; böylece akut tam tıkanma belirtileri ortaya çıkar (Şekil 40.2).

Aterosklerotik zemin üstünde trombus oluşumunda rol oynayan diğer önemli etkenler arasında **kanın pıhtılaşma eğilimi** (koagülabilite) ile ilgili etkenler bulunur. Bu etkenlerin başlıcaları olan kanda **fibrinojen** ve faktör VII düzeyinin yüksekliğinin trombojenezi kolaylaştırdığı deneysel olarak gösterilmiştir. Ayrıca bazı uzun süreli epidemiyolojik incelemeler (İngiltere'de 1.511 öznede yapılan Northwick Park Heart Study gibi), akut myokard infarktusu riski ile kan **faktör VII** düzeyi ve **özellikle fibrinojen düzeyi** arasındaki ilişkinin, kan kolesterol düzeyi ile olan ilişkiden daha sıkı olduğunu göstermiştir. **Kronik sigara içmenin** tromboembolik hastalık insidensini artırmasında, bu faktörlerin düzeyinin yükselmesinin rol oynadığı ileri sürülmüştür. **Kolesterolden ve doymuş yağdan zengin beslenme** sadece kan kolesterol düzeyini yükseltmekle kalmaz, aynı zamanda fibrinojen ve faktör VII düzeyinde de yükselmeye yol açar ve bu, akut bir etkidir. Lipidlerden zengin diyet uzun vadede aterojenezisi artırmak suretiyle kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Diyetteki yağın azaltılması kan lipid düzeyi yanında faktör VII düzeyinde de düşme yapar.

Asetilkolin intraarteriyel olarak gönüllü insanlara verildiğinde damar endotelinden nitrik oksid salıverilmesini artırarak lokal vazodilatasyon yapar. Bunun derecesi, erkek öznelerde hiperkolesterolemi varsa azalır; fakat premenopozal kadınlarda hiperkolesterolemili olanlarla normokolesterolemili olanlar arasında vazodilatasyon derecesi farklı bulunmamıştır. Bu durum; kadınlarda endotelyal hücrelerin, hiperkolesteroleminin L–arginin/NO yolağı üzerindeki bozucu etkisine karşı korunmuş olduğunu gösterir. Bu koruma, **estrojen**lerin, yapısal (konstitütif) NO

sentaz enzimini düzenlemesi ve düşük dansiteli lipoprotein (DDL) oksidasyonunu inhibe etmesi ile açıklanabilir. Oksidlenmiş DDL'nin, daha önce belirtildiği gibi, damar endoteli üzerinde normal DDL'ye göre daha fazla bozucu etkisi vardır.

Statinler ve diğer hipolipidemik ilaçlar ateroskleroza yol açan **risk faktörlerinin sadece birini** (hiperkolesterolemiyi) düzeltebilirler. Bu ilaçlarla tedavi, diğer risk faktörlerine yönelik tedavi veya önlemlerle **birlikte uygulanmazsa,** ateroskleroz ve ona bağlı komplikasyonların gelişmesini önleme bakımından yeterince başarılı olmayabilir. Arterlerde aterosklerotik lezyonlar üzerinde trombus oluşumu da aterosklerotik anatomopatolojik proçesin bir öğesini oluşturduğundan, ilerlemiş aterosklerozlu olgularda tedavi programına bir kontrindikasyon yoksa düşük dozda (günde 75–150 mg) **aspirini,** buna dayançsızlık varsa başka bir **antitrombositik ilacı,** bazı durumlarda **antikoagülan ilaçları** da katmak gerekebilir (bkz. 45. Konu).

Plazma lipidleri, lipoprotein fraksiyonları ve hücresel lipoprotein reseptörleri

Plazmadaki **temel lipidler kolesterol** ve **trigliseridlerdir;** az miktarda **fosfolipidler** de bulunur. Bunlar tek başlarına suda çözünmeyen ve plazmada çözünmüş olarak taşınma olanağı bulunmayan maddelerdir. Plazmada, oldukları gibi değil, **özel apoproteinlerle birleşmek** suretiyle oluşturdukları çözünmüş **lipoprotein (lipid–protein kompleksi)** adlı yuvarlak partiküller halinde bulunurlar. Bu partiküllerin yoğunluğu ve çapı türüne göre değişiklik gösterir ve çapları genellikle 10nM'nin altındadır. Bu duruma göre lipoproteinler cüssece alyuvarlardan çok daha ufaktırlar; ışık mikroskopu ile görülemezler; elektron mikroskopu ile görülebilirler. Küresel lipoprotein partikülü, yüzlerce lipid ve protein molekülünden oluşur ve partikülün **bir öz ve bir de kabuk kısmı** vardır. Kolesterol esterleri (kolesteril linoleat ve oleat gibi) ve trigliseridler gibi suda çözünmeyen hidrofobik moleküller öz kısmında yer alırlar. Fosfolipidler, serbest (esterleşmemiş) kolesterol gibi hem suda ve hem de lipidde çözünen (amfipatik) lipidler ve hidrofilik nitelikte olan apoproteinler plazma suyu ile temasta olan kabuk kısmında yer alırlar ve lipoprotein partikülünün plazmada asılı (süspansiyon halinde) kalmasını sağlarlar. **Apoproteinler, lipoproteinlerin vücutta taşınma, dağılma ve metabolize edilmelerinin düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptirler.** Lipoprotein partikülünde lipid ve apoprotein molekülleri stabil bir kompleks oluşturur. Apoproteinlerin yapı ve fonksiyon farkı gösteren çeşitli tipleri belirlenmiştir: bunlar apo A–I, A–II, A–III, apo B48, B100, apo C–I, C–II, apo D ve apo E'dir. Apoproteinlerin bazıları lipoproteinlerde yapısal rol oynarlar, bazıları lipoproteinlerin yıkımı ile ilgili enzimleri aktive ederek **lipid metabolizmasında** aktif bir rol oynarlar ve diğer bazıları lipoproteinlerin, o lipoproteine özgü hücre membranı reseptörleri tarafından **tanınmasını** ve onlarla etkileşmesini sağlarlar.

Vücutta lipoproteinlerin hücreler arasında taşınmasında ve hücrelere alınmasında (uptake'inde) en önemli rolü oynayan apoproteinler, **apoprotein B (Apo–B)lerdir.** Bunların aynı gen tarafından sentez edilen ve molekül büyüklükleri farklı iki tipi vardır: apo–B100 ve apo–B48. **Apo–B100,** karaciğer hücresi tarafından yapılır ve 4.536 amino asid rezidüsü içeren en büyük moleküllü apoproteindir (m.a. 545 kilodalton). Karaciğer hücresinde sentez edilen trigliseridin ve kolesterolun çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) yapısı şekline getirilmesini sağlar. Böylece karaciğer hücresi içinde sentez edilen yağ asidleri, enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere, ÇDDL içindeki trigliseridler şeklinde kas ve yağ hücrelerine sevkedilirler. Bu hücreler tarafından trigliseridler alındıktan sonra; küçülmüş olan ÇDDL partikülü, düşük dansiteli lipoprotein'e (DDL'ye) dönüşmüş olur. Bu olay DDL'nin kolesterolden zenginleşmesine yol açar. **DDL'ler kanın kolesterol taşıyan başlıca partikülleridir;** karaciğer hücreleri ve diğer hücrelerin membram üzerindeki **DDL reseptörleri,** doğal ligandları olan **apo–B100'ü tanırlar** ve böylece DDL'nin bu hücrelerin içine girmesini sağlarlar.

Apo–B'nin diğer tipi olan daha küçük molekülü **apo–B48,** apo–B100'ün amino ucundaki 2.152 amino asid rezidüsünden ibarettir ve apo–B100'ün DDL reseptörlerine bağlanmasını sağlayan karboksil ucundan yoksundur; apo–B100 hariç diğer apoproteinlerden daha büyüktür (m.a. 264 kilo dalton). Apo–B48, apo–B'nin **intestinal tipidir;** ince barsak epitelinin absorpsiyon yapan hücrelerinde sentez edilir ve absorbe edilen besin kaynaklı kolesterol ve trigliseridlerin kilomikron yapısı haline getirilmesini ve o şekilde diğer hücrelere taşınmasını sağlar.

Sözkonusu durum nedeniyle hücrelerin yüzeyindeki DDL reseptörlerine **"apo–B, E reseptörleri"** adı da verilir. Apo–B ve apo–E'lerin moleküllerinin DDL reseptörüne bağlanan bölgelerinde **mutasyon sonucu** oluşan değişmeler, DDL'lerin ve kilomikron kalıntılarının **hücrelere afinitesini** düşürür ve onların kandan temizlenmesini azaltır; böylece çeşitli **kalıtsal hiperlipidemiler** oluşur. Ayrıca apo–B molekülündeki amino asidlerin asetilasyonu veya serbest radikaller tarafından bozulması, onların **makrofajlarm** polianiyonik yakalayıcı (scavenger) **reseptörleri** tarafından tutulmasını artırır. Böylece DDL'lerin yapısal modifikasyonları; onların makrofajlara girişini fazlalaştırır ve bu hücrelerin, aterojenik köpük hücrelerinin lipidle dolu prekürsör hücreleri haline dönüşmesine yol açar.

Apoprotein türlerinin bazı tiplerinin (izoformlarının) **eksik üretilmesi** da kalıtsal hiperlipidemilerin oluşmasına yol açar; örneğin apo–E'nin apo–E_3 izoformu normal popülasyonda egemen olan şekildir; klasik tip III hiperlipoproteinemili hastalarda bu şekil yoktur veya ileri derecede azalmıştır, onun yerini aynı görevi yapamayan apo–E_2 şekli almıştır. Karaciğer hücreleri üzerindeki apoprotein E'ye özgü reseptörlerin, apo–E_2 izoformuna afinitesi düşük olduğu için, bu hastalarda plazmadan ÇDDL'lerin ve kilomikron kalıntılarının temizlenmesi azalmıştır.

Plazmanın **temel lipid düzeyinin ölçülmesi, en az üç parametreyi** ölçmek suretiyle yapılır: **(i)** plazma total kolesterol (T–k) düzeyi, **(ii)** plazma YDL kolesterolu

(YDL–k, ingilizce HDL–c) düzeyi ve **(iii)** plazma trigliserid düzeyi. Lipid düzeyi (trigliseridler için önemli derecede, total kolesterol ve YDL–k için çok daha az derecede olmak üzere), yemek zamanlarına göre **günlük değişmeler** gösterir. Bu nedenle özellikle trigliserid düzeyi, son yemekten (genellikle akşam yemeğinden) 12 saat sonra aç karna alınan kan nümunelerinde ölçülerek standardize edilir. DDL kolesterolu (DDL–k, ingilizce LDL–c) düzeyi ileride belirtildiği gibi, doğrudan ölçülmez. Plazma total kolesterol düzeyinin yaşa göre üst sınırları Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde gösterilmiştir (bkz. s.1354).

Hiperlipidemiler, lipid metabolizmasının birincil bir bozukluğu şeklinde meydana gelebildikleri gibi, bazı hastalıklara bağlı olarak **ikincil hiperlipidemi** şeklinde de ortaya çıkabilirler (bkz. s.507). Hipolipidemik ilaçlar esas olarak birincil hiperlipidemilerin tedavisi için kullanılırlar; ikincil hiperlipidemilerin tedavisinde ise birincil etkenin düzeltilmesi esastır.

Lipoprotein tipleri: Plazmada elektriksel yükleri, yoğunlukları, molekül büyüklükleri ve kolesterol, trigliserid ve fosfolipid oranları farklı olan **başlıca 5 tip lipoprotein** partikülü (molekül kompleksi) bulunur. Bunların herbirinin miktarlarının dakik bir şekilde ölçümü pratik değildir; yarı–nicel analizleri yapılarak miktarları kabaca belirlenir. Lipoprotein tiplerinin elektroforetik mobiliteleri birbirinden farklıdır. Lipid ve protein öğeleri bakımından içeriklerini Kitabın 10. Baskısında Tablo 44.1'de gösterilmiştir.

(i) Kilomikronlar: Besin kaynaklı trigliseridleri taşıyan ve en büyük moleküllü (mol. ağ. 10^6–10^7 kilodalton), en düşük yoğunluklu olan lipoproteinlerdir; kitlesinin %84 kadarını trigliseridler (eksojen) ve % 5'e yakın bir kısmını kolesterol oluşturur. Yemekten sonra (yenilen yağ miktarı ile orantılı olarak) **ince barsak mukozasının epitel hücrelerinde** (enterositlerde), absorbe edilen kolesterol ve trigliseridlerin, kilomikronlara özgül bir apoprotein olan apo–B48 ile ve diğer bazı apo'larla birleştirilmesi suretiyle yapılırlar ve hepatik ven ve kısmen de ductus lymphaticus sistemi içinde sistemik dolaşıma taşınırlar. Kolesterol, kilomikron içine aktarılmadan önce asil koenzimA: kolesterol asiltransferaz (ACAT) enzimi tarafından esterleştirilir. Bu enzimin bir şekli (ACAT II) kolesterolun barsaktan absorpsiyonunu da sağlar. Periferik dokulardaki kapilerlerin endoteline yerleşmiş olan **lipoprotein lipaz tarafından** hızlı bir şekilde trigliserid kısmı kopartılır ve gliserol ve serbest yağ asidlerine ayrıştırılır. Kanda geriye **kilomikron kalıntısı** kalır ve bu, karaciğer hücreleri tarafından kandan temizlenir. Kilomikronlar plazmaya sütlü kahve görünüşünde bir bulanıklık verirler. Normal kimselerde aç karna alınan kan nümunelerinde kilomikron bulunmaz, sadece yağlı yemek yenilmesini izleyen saatlerde kanda bulunur.

(ii) Çok düşük dansiteli lipoproteinler (ÇDDL, beta–öncesi lipoproteinler): Daha küçük moleküllü (mol. ağ. $5x10^3$ kilodalton dolayında) lipoproteinlerdir. Yaklaşık olarak % 50 oranında endojen trigliserid ve % 24 oranında kolesterol içerir. ÇDDL partikülleri, karaciğerde serbest yağ asidleri ile gliserolun esterleştirilmesi suretiyle oluşan **trigliserid moleküllerinin**, apo–B100 molekülleri ile birleştirilmesi sonucu oluşur. Birleştirilmeyi, **MTP** (mikrozomal trigliserid transfer proteini) sağlar. MTP eksikliği olanlarda ÇDDL ve ondan oluşan ODL ve DDL partiküllerinin yapımı bozulur. Trigliseridler apo B-100 ile birleştikten sonra ÇDDL molekülüne az miktarda apo-E, apo C-I, C-II, C-III de eklenir. MTP, ince barsak epitel hücrelerinde apo-B48'e trigliseridleri transfer ederek kilomikron oluşumunda da rol oynar. ÇDDL, dokulardaki kapilerlerden geçerken, içindeki trigliseridlerin lipoprotein lipaz tarafından hidroliz edilmesi suretiyle parçalanır; böylece ODL üzerinden **DDL'ye dönüşür.** Kandaki DDL partiküllerinin hemen hemen hepsi bu şekilde oluşur. Familyal hiperkolesterolemili kişilerden **ilave olarak hipertrigliseridemisi olanlarda,** myokard infarktusu prevalansı, hipertrigliseridemisiz olanlara göre daha yüksektir.

(iii) Orta dansiteli lipoproteinler (ODL): Karaciğerden kana salıverilen ÇDDL'nin dokularda kapilerlerden geçerken lipoliz sonucu düşük dansiteli lipoproteinlere (DDL) dönüşümü sırasında oluşan **kısa ömürlü ara metabolitlerdir; DDL prekürsörüdürler.** Sözkonusu dönüşüm normal durumda hızlı bir şekilde olduğu için plazmada ODL düzeyi düşüktür. Kanda ODL düzeyinin artması ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişmesini hızlandırır.

(iv) Düşük dansiteli lipoproteinler (DDL, beta–lipoproteinler): ÇDDL'den dönüşüm sonucu oluşan daha ufak molekül ağırlıklı lipoproteinlerdir (mol. ağ. 2–$3x10^3$

TABLO 44.1

Total kolesterol, çeşitli lipid fraksiyonu kolesterolü ve trigliserid düzeylerinin (mg/dL) derecelendirilmesi[1]

Düzeyler[2]	Dereceler
Total kolesterol	
200 >	İstenilen
200–239	Sınırda yüksek
240 ≤	Yüksek
DDL–k	
100 >	Optimal
100–129	Optimale yakın
130–159	Sınırda yüksek
160–189	Yüksek
190 ≤	Çok yüksek
YDL–k	
Erkeklerde: 40>, kadınlarda: 50 >	Düşük
Her iki sekste 60 <	Yüksek
Trigliseridler	
150 >	Normal
150–199	Sınırda yüksek
200–499	Yüksek
500 <	Çok yüksek

1. NCEP ATP III (2001)'e göre hazırlanmıştır.
2. Klinik bakımdan, önlem ve terapötik eylem açısından değerlendirilmelerinde KKH ve KKH eşdeğeri durum ve diğer risk faktörlerinin bulunup bulunmaması ve kestirilen on yıllık risk yüzdesi dikkate alınır (bkz. Tablo 44.3).

Not: Türkçede "den fazla (veya az)" son-ektir, İngilizcede ise more than (veya less than) rakamın önüne gelir. Bu nedenle burada "200<" ifadesi ve benzerleri kullanılmış, ">200" veya benzerleri kullanılmamıştır.

kilodalton dolayındadır). Yüzde 46 kadar kolesterol ve % 11 trigliserid içerir. Plazmada en önemli kolesterol taşıyıcısıdır; **plazmadaki total kolesterolun % 60–75'i bu fraksiyon içindedir. Apoprotein olarak sadece Apo– B100 içerir.** Molekülü ufak olduğu için plazmaya bulanık bir görünüş vermez. Kandan karaciğer ve diğer bazı yapıların hücrelerine girmek ve orada katabolize edilmek (parçalanmak) suretiyle uzaklaştırılır. Katabolize eden hücrelerin sitoplazma membranı üzerinden **DDL–reseptörleri** bulunur; DDL'ler Apo–B100 kısımları üzerinden bu reseptöre bağlanır ve reseptör–aracılı transportla hücrelere girerler. Başka bir deyişle **reseptör–aracılı katabolizma**ya uğrarlar. Karaciğer hücreleri tarafından alınan kolesterol değişmeden, kısmen de safra asidlerine dönüştürülerek safraya atılır.

Hücrelerde **DDL reseptörü sentezi bir feedback mekanizma** ile **düzenlenir.** Şöyle ki karaciğer hücresi içinde kolesterolun safra asidlerine dönüşümünün artması sonucu (örneğin kolestiramin verilenlerde olduğu gibi) veya kolesterol biyosentezinin inhibisyonu sonucu (örneğin lovastatin veya diğer bir statin verilenlerde olduğu gibi) hücre içinde kolesterol düzeyi düşerse, DDL reseptörü sentezi artar. Buna bağlı olarak hücrelerin yüzeyinde DDL reseptörü sıklığı artar. Böylece DDL girişi ve hücre içinde DDL katabolizması hızlanır. Plazmadaki DDL düzeyi, daha doğrusu **T-k/YDL-k** (veya DDL-k/YDL-k) **oranı** ile ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişme **riski arasında yakın bir ilişki vardır.** T-k'nin ya da DDL-k'nin yüksek ve/veya YDL-k'nin düşük olması oranı yükseltir. Bu oran ne kadar yüksekse ateroskleroz riski o kadar artar.

DDL–kolesterolu düzeyi direkt olarak ölçülmez, açlık serumunda total kolesterol, trigliserid (TG) ve YDL kolesterolu ölçüldükten sonra **Friedwald formülü**ne göre aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$\text{DDL-k} = \text{Total-k} - \left(\text{YDL-k} + \frac{\text{TG}}{5} \right)$$

Kolesterol düzeyleri mmol/L üzerinden ifade ediliyorsa TG, 5 yerine 2.2 ile bölünür. Bu formül trigliserid düzeyi 400 mg/dL üstündeyse geçerli değildir; bu durumda "TG/5" yerine ultrasantrifüjleme ile doğrudan ölçülen ÇDDL kolesterolu düzeyi formüle konur. Beş'e bölmenin nedeni, ÇDDL'de kolesterol miktarının trigliseridinkinin 1/5'i olmasıdır.

DDL-k düzeyi yanında, trigliserid düzeyini de dikkate alan bir parametre **YDL–dışı kolesterol** düzeyidir; bu, total kolesterol düzeyinden YDL–k'nin çıkarılması ile bulunan ve ÇDDL düzeyi ile DDL–k düzeyinin toplamını temsil eden değerdir. Tedavide YDL-dışı kolesterol düzeyi=(DDL–k+30) mg/dL olması hedeflenir. Bu değer, DDL-k yükselmesine önemli ölçüde hipertrigliserideminin eşlik ettiği durumların tedavisinde önem kazanır.

Plazmadaki total kolesterol ve DDL kolesterolu düzeyleri litrede milimolar veya desilitrede (100 ml'de) mg olarak ifade edilir. Bu iki değerin birbirine dönüştürülmesi aşağıdaki formüllere dayanarak yapılabilir:

1 mmol/l = 38.6 mg/dl

100 mg/dl= 2.59 mmol/l

(v) Yüksek dansiteli lipoproteinler (YDL, alfa–lipoproteinler): En ufak moleküllü (mol. ağ. 2–4x10^2 kilodalton dolayında) olan ve **yüksek oranda** (% 50'ye yakın) **protein** içeren, en yüksek yoğunluklu lipoproteinlerdir. Yüzde ortalama 22 fosfolipid, % 20 oranında kolesterol ve % 10'dan az trigliserid içerirler. Hepatositlerde ve enterositlerde (barsak epitel hücrelerinde) sentez edilir. Normalde plazmadaki kolesterolun yaklaşık % 20–25'ini taşırlar. YDL'ler plazmadan **trigliseridlerin ve kolesterolun temizlenmesi**nde (klerensinde), kolesterolun dokulardan karaciğere **geri taşınması**nda ve orada metabolize edilmesinde, ayrıca apoproteinlerin diğer lipoproteinler arasında taşınmasında önemli rol oynarlar. YDL'ler ültrasantrifüjlemeyle, daha büyük olan ve daha çok kolesterol içeren YDL_2 ve daha küçük ve daha az kolesterollu YDL_3 partiküllerine ayrılırlar. YDL_2, apoprotein olarak Apo A–I içerir, YDL_3 ise onunla birlikte Apo A–II de içerir. Ateroskleroz gelişmesine karşı **koruma sağlayan** esas olarak sadece Apo A–I içeren **YDL_2 partikülleri**dir. Koroner arter hastalığı olanlarda YDL_2 düzeyi düşmüş olduğu halde, YDL_3 azalmamış olabilir. Belirtilen duruma göre **anti–aterojenik etkinlik** gösterirler. Özel bir YDL türü olan YDL_1, kolesterolden zengin diyet alan insanlarda ve deney hayvanlarında belirir ve ateroskleroz oluşmasını hızlandırır. YDL'ler lipoproteinlerin yapısına giren **çeşitli apoprotein türlerinin çoğu için merkez depo yerleri** olarak kabul edilirler; çeşitli lipidlere, apoproteinlerini transfer ederek onların katabolizmasını artırırlar. YDL_2 düzeyi yüksek olanlarda ateroskleroz insidensinin düşük olduğu, bunun düzeyinin düşük olduğu kimselerde ise ateroskleroz insindensinin ve ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu saptanmıştır. Plazmada YDL kolesterolu (YDL–k) düzeyinin **40 mg/dL'nin altında olması,** özelde koroner kalp hastalığı (KKH) için ve genelde ateroskleroz gelişmesi için bir risk faktörüdür. YDL-k düşüklüğünün **aterojeneze yansımasının boyutu** kadınlarda, erkeklerdekinden fazladır; total veya DDL kolesterolunun yansıma derecesi ise daha düşüktür. Öte yandan, bu değerin 60 mg/dL (1.6 mmol/L) veya daha yüksek olması KKH'na karşı belirgin koruma sağlayabilir, riski azaltır.

Ancak, plazmada ölçülen DDL ve YDL değerlerinden ziyade, **DDL-k/YDL-k oranı,** koroner kalp hastalığı (KKH) ve diğer aterosklerotik komplikasyonların riskini öngörme bakımından önemlidir. Bu oranın artması hem DDL-k'deki yükselme ve hem de YDL-k düşüklüğü gibi iki aterojenik değişikliği toplu halde yansıtır. ABD'de yapılan geniş ölçekli bir inceleme ideal oranın 3.5 veya aşağısı olduğunu göstermiştir. Bu oranın 4.5'ten yukarı olması yüksek KKH riskine işaret eder. Aynı DDL-k değeri (örneğin 150 mg/dL) gösteren iki hastadan birinde YDL–k 30 mg/dL (düşük), diğerlerinde 60 mg/dL (yüksek) ise oran sırasıyla 5 ve 2.5 olur ve ikinci hasta lipid risk faktörü bakımından güvenli durumdadır.

Antiaterojenik etkinlik yönünden en önemli fraksiyon olan **YDL_2'nin iki alt–tipi** vardır; bunlar YDL_{2A} ve YDL_{2B} diye adlandırılır. YDL'nin bu iki şekli ve YDL_3 bir **siklus** oluştururlar (bk. 8. Baskı 1. Cilt, s.571). Bu siklusun

fonksiyonel önemi, karaciğer–dışı dokulardan, direkt olarak veya ÇDDL üzerinden, karaciğer hücresine orada yıkılmak ve safra asidi halinde atılmak üzere devamlı kolesterol pompalamasıdır (**ters kolesterol transportu**) (bkz. 11. Baskı, s.473).

Devamlı **ekzersiz** yapanlarda veya orta miktarda (günde 30 gramdan az) devamlı **alkol** kullanan "akşamcılarda" YDL düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. İlginç olarak epidemiyolojik incelemeler, bunlarda koroner kalp hastalığı insidensinin düşük olduğunu göstermiştir. Ancak alkole bağlı karaciğer hastalığı oluştuğunda YDL normal düzeyin altına düşer. Günlük alkol alımı yukarıdaki sınırı geçerse,hipertrigliseridemiye neden olma olasılığı artar. Aşağıdaki durumlar veya ilaçlar serum **YDL–kolesterolu düzeyinde azalma yaparlar:** sigara içme, obezite, diyabet, ekzersiz azlığı (hareketsiz yaşam), hipertrigliseridemi, genetik faktörler (birincil hipoalfalipoproteinemi gibi), androjenler, anabolik steroidler, androjenik yan tesirli projestinler (bazı kombine kontraseptif haplar gibi) ve beta–adrenerjik blokörler. Diyette, doymuş yağlar yerine, **polidoymamış yağların** (soya, ayçiçeği ve mısır yağı gibi) konulması plazmada hem DDL ve hem de YDL kolesterolu düzeyini düşürür. Oysaki doymuş yağ yerine **monodoymamış yağların konulması** (zeytinyağı, kanola yağı gibi) ve bu yağlardan zengin **Akdeniz diyeti** YDL'ye dokunmaksızın, sadece DDL kolesterolu düzeyini düşürür.

Plazmada **total kolesterol, çeşitli lipoprotein fraksiyonu kolesterolu ve trigliserid düzeylerinin derecelendirilmesi** Tablo 44.1'de gösterilmiştir.

Apoprotein reseptörleri: Karaciğerde sentez edilip kana salıverilen veya ince barsaklarda oluşan çeşitli lipoproteinlerin, kandan uzaklaştırılmaları yani vücuttaki çeşitli hücrelere girmeleri hücrelerin membram üzerinde yerleşmiş olan ve özellikleri aşağıda açıklanan özel apoprotein reseptörleri aracılığı ile olur (**reseptör–aracılı endositoz**). Bu reseptörler **DDL reseptörleri (diğer adıyla apo–B, E reseptörleri)** kendilerine uyan apoprotein türünü içeren lipoproteinlere yüksek afinite gösterirler. Bu olay uygun lipoprotein türlerinin plazmadan alınıp plazmanın onlardan temizlenmesini ve lipoproteinlerin hücre içinde yıkımını sağlar; ayrıca hücreler için fizyolojik bakımdan gerekli kolesterol ve diğer lipidler bu şekilde sağlanmış olur. Bunlar sayesinde apoprotein B içeren DDL'ler ile apoprotein E taşıyan ÇDDL'ler ve kilomikron kalıntıları karaciğer hücrelerine ve diğer bazı hücrelere girebilirler. YDL'ler fazla sayıda apoprotein türü içerdikleri için hücrelere çok kolay girebilirler. Apoprotein reseptörleri, hücrelerin yüzeyindeki **kaplı çukurlarda** (coated pitts) **kümelenmişlerdir.** Bu yerlerdeki reseptörler lipoprotein moleküllerini çepeçevre sararak (invaginasyon), vezikül şeklinde sitoplazma içine sokarlar; veziküller sitoplazma içinde birleşerek **endozomları oluştururlar.** Endozomlar içinde reseptörler lipoproteinden ayrılırlar ve hücre yüzeyine geri dönerler (**re–cycling**); geriye kalan lipoprotein molekülleri lizozomlara aktarılırlar ve orada parçalanırlar. DDL'den açığa çıkan kolesterol hem membranların sentezinde kullanılır ve hem de hücrenin kolesterol dengesi ile ilgili aşağıdaki olayları etkileyerek hücreye kolesterol alımını, sentezini ve depolanmasını düzenler.

Hücre içinde DDL'den açığa çıkan **kolesterolun düzenleyici etkinliği,** kısmen DDL reseptörü sentezi düzeyinde, kısmen de diğer düzeylerde olur. Şöyle ki, kolesterol: **(i)** Hücrenin DDL reseptör genini baskı altına alarak (suprese ederek) reseptör proteini sentezini yavaşlatır, böylece membrandaki reseptör sayısını azaltarak hücreye dışardan kolesterolun aşırı derecede alınmasını engeller. **(ii)** Asetil KoA'dan kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı katalize eden HMG–KoA redüktaz geninin transkripsiyonunu baskılar ve kolesterol sentezini inhibe eder. **(iii)** Hücredeki "asil KoA: kolesterol transferaz" enzimini aktive eder ve böylece kendinin esterleşerek depo edilmesini artırır.

Apoprotein reseptörlerinin yapısı ve genetik kontrolu ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Hızlı ateroskleroz gelişmesinin eşlik ettiği **familyal hiperkolesterolemi, mutasyona uğramış DDL reseptörü geni ile ilgilidir.** Bu gen bakımından **homozigot** olan kimselerde (nüfus içinde milyonda bir) hücrelerde DDL reseptörü oluşmaz; **heterozigot** olanlarda ise az sayıda (normalin yaklaşık yarısı kadar) oluşur.

Lipoprotein (a) [Lp(a)]: Fosfolipidler, kolesterol ve apoprotein–B100 ve başka bir apo türü olan apo (a)'dan oluşan ve karaciğerde sentez edilen, DDL–benzeri moleküler yapıya sahip bir lipoproteindir. Kişilerin genetik özelliğine göre plazmadaki konsantrasyonu, bireyler arasında 1000 keze kadar varabilen bir oranda değişir (kimyasal olarak ancak ölçülebilen değerden 100 mg/dL'ye kadar). Risk faktörü olarak rolüne 10. Baskıda değinilmiştir (bkz. s.569).

HİPOLİPİDEMİK İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Hipolipidemik ilaçların çoğu, birincil etkilerine göre, **lipoprotein sentezini azaltanlar** ve **lipoprotein katabolizmasını artıranlar** olmak üzere iki gruba ayrılırlar. 2004'te barsakta kolesterol absorpsiyonunu azaltarak plazma lipid düzeyini düşüren **ezetimib** kullanıma girmiştir. Böylece **kolesterol absorpsiyonunu azaltan ilaçlar** adıyla ek bir grup konulmuştur. Bazı ilaçların etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Bunlar, halen geçerli görüşlere göre bu sınıflardan uygun olanına sokulmuşlardır.

birincil etkisiyle lipoprotein sentezini azaltan ilaçlar, ikincil olarak katabolizmayı artırabilirler; bu durumun belirgin bir örneği statinlerdir. Etki mekanizmalarına göre bu üç gruba girmeyen ilaçlar sonda dördüncü grup olarak sunulmuşlardır.

Aşağıdaki ilaçlardan safra asidi bağlayan ilaçlar, HMG–KoA redüktaz inhibitörleri, niasin ve belirli durumlarda ezetimib **hiperlipoproteinemilerin tedavisinde birinci sırada yer alan ilaçlardır.** Fibrik asid türevleri ve diğerleri onların alternatifi olan **ikinci sıra ilaçlar**dır. ancak **Türkiye'de uygun niasin müstahzarlarının bulun-**

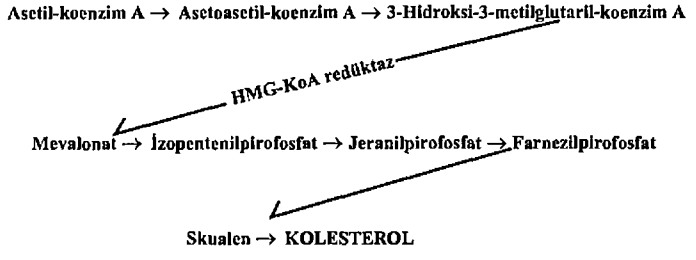
maması nedeniyle fibrik asid türevleri onların yerine ön sıraya geçmiştir.

I. LİPOPROTEİN SENTEZİNİ AZALTAN İLAÇLAR

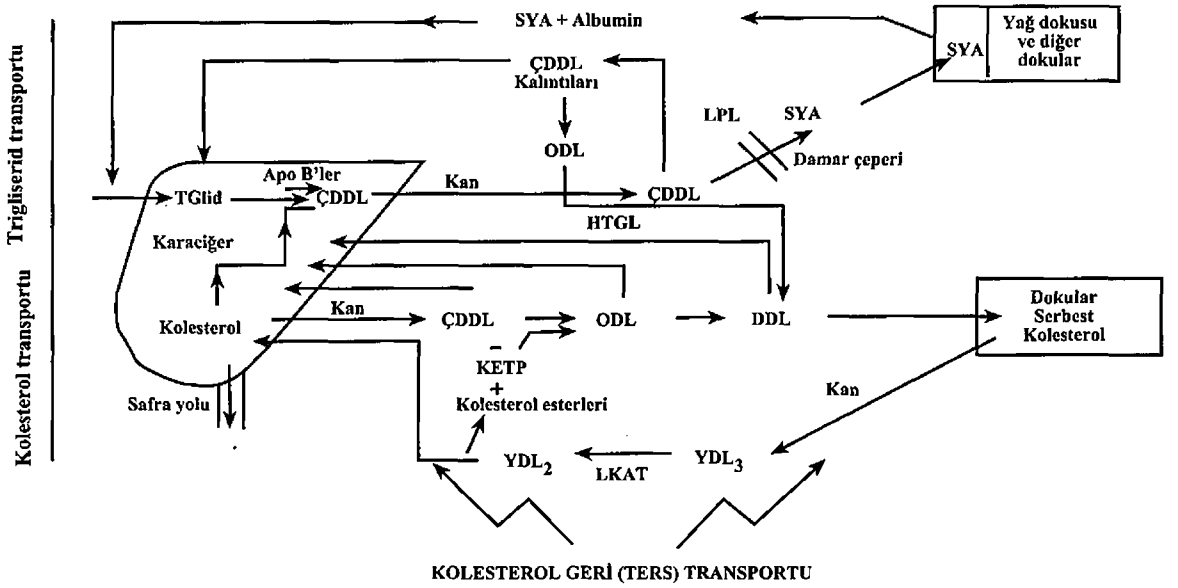
1. HMG–KoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ (STATİN'LER)

HMG–KoA (3–hidroksi–3–metilglutaril–koenzim A) redüktaz, insanda hepatik ve ekstrahepatik kolesterol biyosentezinde **hız–kısıtlayıcı basamağı** oluşturan **HMG–KoA'nın mevalonat'a dönüşmesi** olayını katalize eder (Şekil 44.1). *Penicillium citrinum*'dan elde edilen **mevastatin (kompaktin),** Aspergillus terreus'tan elde edilen **lovastatin** ile Nocardia autotrophica'dan elde edilen **simvastatin** fungal kaynaklı doğal maddelerdir; daha sonra **pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin** ve benzerleri gibi yarı–sentetik türevleri yapılmıştır. Bu ilaçlar genellikle ön–ilaçlardır ve absorbe edildikten sonra etkin şekillerine dönüştürülürler. HMG–KoA redüktaz enziminin substratı olan HMG–KoA'ya ve onun yarı indirgenmiş metabolitine benzerler; adı geçen enzimi **kompetitif bir şekilde inhibe ederler.** Barsaktan absorbe edildikten sonra karaciğerden geçerken orada tutulup birikirler; bu nedenle kolesterol sentezini selektif bir şekilde karaciğerde bozarlar. Bu olay sonucu, karaciğer hücrelerindeki kolesterol ve lipoprotein düzeyinin düşmesi, bu hücrelerin yüzeyindeki DDL reseptörlerinin dansitesinde (sıklığında) artmaya yol açar (**reseptör up–regulation**'u meydana gelir). Böylece sözkonusu ilaçlar **hem lipoprotein sentezini azaltmak** ve hem de apo–B içeren lipoproteinlerin (başta aterojenik DDL olmak üzere) karaciğer hücrelerine ve diğer **hücrelere alımını ve orada yıkımını (katabolizmasını) artırmak** suretiyle kanda **DDL kolesterolu** ve **total kolesterol** düzeyini düşürürler. DDL kolesterolünü düşürmelerinde kısmen, DDL kolesterolünün öncülü olan ÇDDL kolesterolü sentezinin azalması da rol oynar. Karaciğer hücresinde kolesterol sentezinin belirgin derecede azalması, orada ÇDDL partiküllerinin oluşturulmasını ve hücreden salgılanmasını bozar. Ayrıca DDL reseptör sıklığının artması, ÇDDL kalıntılarının daha önce açıklandığı gibi karaciğer hücreleri tarafından kandan temizlenmesini hızlandırır. Statinler **hipertrigliseridemiyi** bir dereceye kadar bu mekanizmayla da düşürebilirler. Öte yandan antiaterojenik nitelikte olan **YDL düzeyinde** artma yaparlar; artma genellikle %5-10'u geçmez. Hipertrigliseridemiyi düşürücü ve YDL kolesterolunu yükseltici etkinlikleri fibratlarınkine göre daha düşüktür.

Hiperkolesterolemi, familyal apo–B100 eksikliği ve hipertrigliseridemi ile hiperkolesteroleminin birlikte olduğu karma hiperlipidemilerde **koroner kalp hastalığı ve inmeye karşı birincil ve özellikle ikincil profilaksi** için



Şekil 44.1. Karaciğer hücresinde asetil–koenzim A'dan başlayan **kolesterol sentezinin başlıca basamakları** (üstte) ve **karaciğer ve dokular arasındaki kolesterol ve trigliserid transportu (endojen yolak)** (altta). İnce barsak ile karaciğer arasındaki **ekzojen yolak bölümü** gösterilmemiştir. HTGL Hepatik trigliserid lipaz. LKAT: lesitin–kolesterol asil transferaz. KETP: kolesterol ester transport proteini. SYA: serbest yağ asidleri. TGlid: trigliserid. Diğer kısaltmalar için metne bakınız (Ginsberg, 1990'dan yararlanılarak hazırlanmıştır).



kullanılırlar. Profilaksi için genellikle düşük dozda kullanılırlar (bk. Klinik Farmakoloji bölümü).

DDL düzeyinde yaptıkları düşme, iyon değiştirici reçinelerin yaptığından fazladır. Bu bakımdan halen **en güçlü etki yapan ilaçlardır.** Ailesel olmayan **hiperkolesterolemi** olgularında, lovastatin ile yapılan incemeler bu ilacın **DDL kolesterolu ve total kolesterol düzeyini** % 31–40 oranında düşürdüğünü göstermiştir. **Heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi** olgularında da buna yakın (% 23–35) oranda düşme meydana gelir. **Diğer statinler** de benzer derece düşme yaparlar. Birlikte kolestiramin verildiğinde düşme oranının % 50'ye çıkabildiği bildirilmiştir. Seyrek görülen ve diğer ilaçlara yeterli yanıt vermeyen homozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuk ve genç erişkinlerde total kolesterol düzeyinde yaptıkları düşme daha azdır (% 6–20); bu olgularda hepatositlerin DDL reseptörlerinin oluşmadığı dikkate alınırsa, yanıtın düşük oluşu, sözkonusu ilaçların terapötik etki mekanizmasında DDL reseptörü upregulation'unun önemini gösterir. Bu ilaçlar normal kimselerde de plazma kolesterol düzeyinde belirgin düşme yaparlar.

Statinlerin klinik etkililiklerinin yüksek oluşu ve diğer ilaçlara göre yan tesirlerinin daha az oluşu nedeniyle belirgin bir uyunç sorunu yaratmamaları, bu ilaçlara üstünlük sağlayabilecek özelliklerdir. Aterosklerotik lezyonların gelişmesini **yavaşlattıkları ve hatta oluşmuş lezyonları geriletebildikleri** koroner anjiyografisi ile doğrulanmıştır.

Ortak indikasyonları: Bu ilaçların indikasyonlarını saptarken, hastanın total serum kolesterolunun yüksekliği yanında, hastada, başta koroner kalp hastalığı olmak üzere aterosklerotik damar hastalıkları (iskemik yani hemorajik–olmayan inme, geçici iskemik nöbet gibi serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığı gibi) öyküsü olup olmadığı ve diğer risk faktörlerinin bulunup bulunmadığı araştırılır. Başlıca kullanılış yerleri: birincil hiperkolesterolemi, heterozigot ailesel hiperkolesterolemi, homozigot hiperkolesterolemi veya karma (kombine) hiperlidemilerdir. Bu indikasyonlarda diyete ek olarak kullanılırlar. Başlıca **kullanılış amaçları** şunlardır:

(i) Hiperkolesterolemi ve orta derecede hipertrigliseridemi-nin tedavisinde statinler **en tercih edilen ilaçlardır.** Maksimal doz düzeyine çıkılmasına rağmen yeterli düşme olmamışsa tedaviye **ezetimib veya kolestiramin veya benzeri ilaç eklenir.** Koleserol düzeyi yeterince düşmüş, fakat, hipertrigliseridemide yeterli düşme olmamışsa **bir fibrat eklenir,** gerekirse nikotinik asidi de eklemek gerekebilir. Kombinasyonların çizgili kas toksisitesinin artırabilmeleri hatırda tutulmalıdır.

(ii) Koroner olay (stabil angina ve akut koroner sendromları gibi) ve diğer aterosklerotik damar hastalıkları riski taşıyan kişilerde koroner ve diğer kardiyovasküler olayların gelişmesini önlemek için **birincil profilaksi** amacıyla kullanılırlar. Bu olayların riskini öngörmek için sadece plazma kolesterol düzeyine dayanılmaz, Tablo 44.2'deki diğer risk faktörleri de dikkate alınır. On yıl içindeki **koroner kalp hastalığı riski** (kardiyovasküler olay riskini kabaca yansıtır), %15 veya daha fazla olanlarda kolesterol konsantrasyonu fazla yükselmemiş de olsa statinlerle birincil profilaksi uygulanması, yarar sağlar. Bu grup aynı zamanda 10 yıllık **kardiyovasküler olay** (KKH +inme veya diğer kalp-dışı kardiyovasküler olay) **riski** %20 veya daha fazla olan grubu temsil eder (10 yıllık risk hesabına ileride Tedavinin Klinik Farmakolojisi başlıklı kısımda değinilmiştir. Tedaviden en fazla yararlanacaklar serum total kolesterolu 5 mmol/litre* veya daha yüksek olan ve 10 yıllık koroner kalp hastalığı riski %15 veya daha fazla ya da %20 veya daha yüksek olanlardır.

(iii) Statinler stabil anginası veya periferik damar hastalığı olan ya da myokard infarktusu, geçici iskemik nöbet veya hemorajik-olmayan inme geçirmiş hastalarda **ikincil profilaksi** için yararlıdırlar, bu olayların nüksünü önlerler. Total serum kolesterol düzeyi fazla yükselmemiş olanlarda da etkilidirler; ancak en fazla yarar görenler serum total kolesterol düzeyleri 5 mmol/litre veya daha yüksek olanlardır. Gerek birincil ve gerekse ikincil profilaksi uygulananlarda statinler hastalığın ilerlemesini yavaşlatırlar ve revaskülarizasyon girişimlerinin (perkütan translüminal balon, stent takma ve baypas ameliyatı gibi) gerekmesi insidensini azaltırlar.

Statinler kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için birincil ve ikincil profilaksıde **en tercih edilen ilaçlar**dır. Eğer kontrindike iseler veya kişi tolere edemiyorsa birincil ve ikincil profilaksi için fenofibrat veya ezetimib ya da safra asidini bağlayan ilaç kullanılabilir. İkincil profilaksi için nikotinik asid de bir seçenektir. Ancak statinlerin bir fibrat veya nikotinik asidle kombinasyonu hepatotoksisite ve çizgili kas toksisitesini artıracağı için kombinasyon uzman gözetimi altında ve karaciğer fonksiyonu ve plazma kreatin kinaz düzeyi izlenerek kullanılmalı ve çizgili kas riski fazla olan gemfibrozil kullanılmamalıdır.

(iv) Statinler, hipertansiyona sıklıkla hiperkolesterolemi-nin eşlik etmesi ve bu 2 patolojik durumun koroner kalp hastalığı, inme ve diğer kardiyovasküler hastalıklar için **başta gelen risk faktörleri** olması nedeniyle hipertansiyon tedavisinde antihipertansif ilaçlarla birlikte (kombine) sık olarak kullanılırlar. Bazı ülkelerde amlodipin (5 veya 10 mg) ve atorvastatin (10, 20, 40 veya 80 mg) içeren **sabit kombinasyon şeklindeki tabletler** pazarlanmıştır.

(v) Diyete ve diğer yaşambiçimi değiştirme önlemlerine yeterli yanıt vermeyen birincil hiperkolesterolemi, homozigot ve heterozigot ailesel hiperkolesterolemi ve karma tip hiperlipidemilerin tedavisinde de statinler kullanılabilir.

Statinler bu indikasyonlarda kullanılırken **diyet ve diğer ilaç-dışı önlemlere son verilmez.**

Birincil ve ikincil profilaksıde **öngörülen hedef** total serum kolesterol düzeyini 5 mmol/litre'nin altına düşürmek ve eğer daha fazla bir düşmeye denk geliyorsa başlangıç düzeyinde yaklaşık %30'luk bir düşme sağlamaktır; DDL kolesterolu bağlamında bu değerler yaklaşık 3.2 mmol/L'dir.

* Bu sınır bazı ilaçlarla tedavi için 4.8 veya 5.5 mmol/litre olarak belirtilmiştir.

Statinlerin kansere karşı profilaksi amacıyla kullanılma potansiyelleri vardır. Avrupada yaklaşık 300.000 gönüllüde yakın zamanda yapılan bir olgu-kontrol (geriye dönük) çalışmasında kardiyovasküler sistemle ilgili durumları nedeniyle uzun süredir statin kullananlarda kanser riskinde %20 (4 yıldan fazla kullananlarda %36) azalma olduğu görülmüştür. En fazla azalma prostat ve renal kanseri olanlarda bulunmuştur. Prospektif olarak yapılan başka bir çalışmada yaşlı kadınlarda meme kanseri riskinin de önemli ölçüde azaltıldığı bulunmuştur (Cauley ve diğ., 2003).

Ortak yan tesirleri ve kontrindikasyonları: Bu grup ilaçların en sık görülen yan tesirleri bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal bozukluklardır. Seyrek görülen, fakat ciddi sayılan yan tesirleri **myozit–benzeri sendrom** (myopati), bununla bağlantılı gerçek myozit ve hepatotoksik etkilerine bağlı karaciğer bozukluğudur. **Yüksek dozda** kullanılırlarsa veya CY3A4 inhibitörü ilaçlar gibi eliminasyonlarını azaltan ilaçlarla (pravastatin hariç) ya da **fibratlar veya nikotinik asidle birlikte** alınırlarsa çizgili **kaslar üzerindeki toksik etkileri şiddetlenir** ve **rabdomyoliz** meydana gelebilir. Rabdomyoliz şeklindeki ağır kas hasarı yılda yaklaşık 100.000'de bir olguda görülür. Böbrek bozukluğu ve hipotiroidizm rabdomyoliz riskini artırır. Serum **kreatin kinaz düzeyinin** 10 kezden fazla artması çizgili kaslar üzerindeki toksik etkinin ve serum transaminazlarının aşırı artması hepatoksik etkinin habercisidir. Serum protein kinaz düzeyi yerine çizgili kas kaynaklı diğer bir marker olan serum **kreatinin düzeyi** de izleme için kullanılabilir.

Statin verilen hastalarda **karaciğer fonksiyon testleri** tedaviye başlarken ve başladıktan sonra 1–3 ay içinde ve daha sonraki bir yıl boyunca altı ayda bir yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyi referans aralığın üst sınırının 3 katını geçerse ilaç kesilmelidir. Karaciğer hastalığı öyküsü olanlarda ya da aşırı alkol alanlarda ihtiyatlı kullanılmalıdırlar. Açıklanamayan kas ağrısı olan hastaların hekime başvurması söylenmelidir.

Gebelikte statin kullananlardan doğan bebekte konjenital malformasyonlar bildirilmiştir. Kolesterol sentezinin azalmasının ve düzeyinin düşmesinin bu maddenin hücre fonksiyonu bakımından önemi nedeniyle fötus gelişmesini bozması olasıdır. Statinler **gebelikte kontrindikedirler.** Doğurganlık çağındaki kadınların bu ilaçları alırken ve bıraktıktan 1 ay sonraya kadar kontraseptif ilaç almaları gerekir. Kıkırdak ve kemik gelişmesi üzerindeki potansiyel bozucu etkileri nedeniyle **emziren kadınlarda da kontrindikedirler.**

Statinlerle ilgili etkileşmeler: Statinler, karaciğerde esas olarak CYP3A4 enzimi ile yıkılmak suretiyle elimine edilirler. Bu enzimi inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında vücutta statin düzeyi yükselir ve karaciğer ve çizgili kas toksisitesi riskleri artar. Diğer bazı ilaçlar ise adı geçen enzimi indüklerler ve statinlerin plazmadaki düzeyini ve terapötik etkinliklerini azaltırlar. Birçok ilaç CYP3A4 enziminin substratı veya inhibitörü ya da indükleyicisi olduğu için (bkz. 5. Konu Tablo 5.4 ve 5.5) statinlerin farmakokinetik etkileşmelere katılma olasılıkları yüksektir. Statinlerle etkileşen çok sayıda ilaç örneği Kayaalp, 2011'de gösterilmiştir (bkz. s. 997-998).

İlaçlar

Aşağıda statinlerin prototipi olarak, uzun etki süreli olması ve en fazla kullanılan statin olması nedeniyle atorvastatin üzerinde durulmuştur. Çeşitli statinler arasında lipidemiyi düşürücü etkililikleri ve güvenlilikleri (yan tesirleri) bakımından fazla bir fark yoktur.

Atorvastatin: Bir ön-ilaçtır; vücutta metabolize edilmesi sonucu orto- ve para- hidroksillenmiş metabolitlerine dönüştürülür. Hipolipidemik etkinin yaklaşık %70'inden bu metabolitler sorumludur. Ana bileşik de etkilidir. Atorvastatin barsakta hızlı ve fazla absorbe edilir. Akşam vakti alındığında biyoyararlanımı sabah alınmasına göre yaklaşık %30 fazla olur. Ancak barsak epitelinden ve karaciğerden geçerken fazla presistemik eliminasyona uğraması nedeniyle mutlak biyoyararlanım, %15 dolayındadır. Besinle alınması absorpsiyon hızını ve derecesini sırasıyla yaklaşık %25 ve %9 oranında düşürür. Kanda proteinlere %98 oranında bağlanır. Karaciğerde, diğer statinler gibi, esas olarak CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir. Atorvastatinin etkin metabolitlerine dönüşümünün yarılanma ömrü kısadır. Bu metabolitlerin yıkılması ise yavaş olur; bu olayın yarılanma ömrü 32 saat kadardır.

Ailesel (heterozigot), ailesel-olmayan birincil hiperkolesterolemi, karma dislipidemi (tip IIa ve IIb) ve seyrek görülen ailesel homozigot hiperkolesterolemide yükselmiş olan total kolesterol, LDL kolesterolü, apoprotein B ve trigliserid düzeyini düşürmek için diyete yardımcı olarak kullanılır. Başlangıçta ağızdan günde 1 kez 10 mg verilir. Alınan yanıta göre doz en az 4 haftalık aralarla artırılarak günde 40 mg'a (gerekirse en fazla 80 mg'a) kadar yükseltilir. Karaciğer yetmezliği olanlarda günlük doz azaltılmalıdır. Lipid düşürücü etkinliği doza bağımlıdır. Maksimal dozları üzerinden karşılaştırıldığında atorvastatinin etkililiği (efikasitesi) diğer statinlere göre biraz daha fazla bulunmuştur.

Atorvastatin günde 40 mg 15 gün boyunca alındığında kolesterolemisi yükselmemiş olanlarda total kolesterol düzeyini %34, DDL kolesterolünü %48, ÇDDL kolesterolünü %37, trigliseridleri %25 ve apo B düzeyini %34 oranında düşürmüştür (Dollery, 1999). Başlangıçtaki kolesterol düzeyi yüksek olduğunda düşme genellikle daha fazla olur. CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlarla (ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, verapamil, nifedipin, diltiazem gibi) birlikte alındığında plazma düzeyi ve toksisitesi artar.

Lovastatin: Bu ilaç lakton şeklinde bir ön–ilaçtır; vücutta etkin hidroksi asid şekli olan mevinolik aside dönüştürülerek etkinlik kazanır. Plazma DDL kolesterolu ve total kolesterol düzeyini, 4–6 haftalık bir oral uygulama ile doza–bağımlı bir şekilde belirgin derecede (% 40'a varabilen bir oranda) düşürür. Bir zamanlar yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak bu ilacı ilk geliştiren üretici firma daha

sonra simvastatini geliştirip ona ağırlık verdiğinden lovastatin, Türkiye dahil birçok yerde kullanımdan kalkmıştır. Özelliklerine 10. Baskıda değinilmiştir (bkz. s.572).

Simvastatin: Lovastatin'in 2'–metil yan zinciri yerine 2',2'–dimetil grubu getirmek suretiyle elde edilen türevidir. Lovastatin gibi, lakton şeklinde bir ön–ilaçtır. Vücutta lakton halkası açılarak aktif hidroksi asid şekline dönüştürülür. Etki profili ve yan tesirleri lovastatininkilere benzer; ancak HMG–KoA redüktaza afinitesi ve gravimetrik etki gücü lovastatin'inkine göre yüksektir. Günde 1 veya 2 kez 10–20 mg dozunda ağızdan kullanılır. Diğer statinler gibi CYP3A4 enzimi ile yıkılır ve bu enzimi inhibe eden ilaçlar toksisitesini artırır. **Ezetimib** içeren İnegy adlı sabit kombinasyon preparatı da yapılmıştır.

Pravastatin: Lovastatine yapıca benzer; fakat onun gibi lakton (ön-ilaç) şeklinde değil, açık hidroksi asid şeklindedir. Mide-barsak kanalından yaklaşık %34 oranında absorbe edilir. Ancak %50 oranında presistemik yıkılma gösterir. CYP3A4 enzimi tarafından önemli ölçüde metabolize edilmediğinden lovastatin, simvastatin ve atorvastatinin aksine, pravastatinin bu enzimi inhibe eden ilaçlarla **etkileşme potansiyeli düşüktür.** Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1.5-2 saat). HMG–KoA'ya afinitesi lovastatin'ininkinin yaklaşık 1/4'ü kadardır; fakat gravimetrik etki gücü onunkine yakındır. Etki profili ve yan tesirleri lovastatin'inkilere benzer. Lovastatin Pravastatin Study Group İncelemesinde (1993) DDL ve total kolesterol düzeylerini düşürme bakımından lovastatin'e göre daha az etkili bulunmuştur. Günlük dozu 20–40 mg'dır; bir veya iki kezde verilir.

Fluvastatin: Yapısı ve farmakolojik etkileri bakımından yukarıdaki ilaçlara benzer. Günde 1 kez 20–40 mg ağızdan verilir.

Diğer statinler: Rosuvastatin, son zamanlarda kullanıma girmiş bir statindir. Başlangıçta günde 10 mg verilir ve sonra doz en az 4 haftalık arayla 20 mg'a çıkarılır. Ağır olgularda günde 40 mg'a çıkılabilir.

Serivastatin, gravimetrik etki gücü en yüksek olan statindir; günde 0.3–0.6 mg dozunda kullanılır. Gemfibrozil ile birlikte kullanıldığında, plazma düzeyi 4 kat kadar artar ve rabdomyoliz riski çok artar. Bu kombinasyona bağlı ölümler bildirilmiş ve üretici firma tarafından serivastatin piyasadan çekilmiştir.

2. FİBRATLAR

Fibratlar, ariloksi izobütirik asid türevleridir. Bunlardan tıbbi kullanılışa ilk giren klofibrattır. Bu ilacın ileride belirtilen geniş çaplı iki epidemiyolojik araştırmada (DSÖ İncelemesi ve Koroner İlaç Projesi) kalp–dışı nedenlere ve koroner kalp hastalığına bağlı ölüm oranını artırmış olması bu ilacın değerini azaltmıştır. Daha sonra, daha az toksik ve daha etkili olan gemfibrozil ve diğer fibratlar geliştirilmiştir; bunlar halen kullanılmaktadır.

DDL düzeyini statinler kadar olmasa da düşürürler; YDL düzeyini fazla yükseltirler. Geniş spektrumlu hipolipidemik ilaçlar olarak kabul edilirler. Hipertrigliseridemi tedavisinde en tercih edilen ilaçlardır; statinler bu indikasyonda ikinci sıra ilaçlardır.

Etkilerinin özelliği ve etki mekanizmaları: Plazma lipoproteinleri üzerinde en önemli etkileri **trigliserid düzeyini ve dolayısıyla ÇDDL düzeyini düşürmeleridir.** Fibratların hipolipidemik etki mekanizması PPAR reseptörü ile ilişkilidir. Fibratlar esas olarak karaciğer ve yağ dokusu hücrelerinde sentez edilerek orada gen transkripsiyonunu düzenleyen **"peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptörler"** (PPAR)'lerden PPARα'yı stimüle ederek bu hücrelerde lipoprotein lipaz (LPL) sentezini, yağ asidlerinin oksidasyonunu artırırlar ve karaciğerde lipoliz inhibitörü apoC-III üretimini azaltırlar. Böylece ÇDDL gibi trigliseridden zengin lipoproteinlerin yıkımını (klirensini) hızlandırırlar. Ayrıca apoA-I ve apoA-II ekspresyonunu uyararak YDL düzeyini kanda yükseltirler.

Bu ilaçların DDL kolesterolu düzeyini düşürücü etkileri ilaca göre değişir; klofibrat ve gemfibrozil % 10–15 dolayında görece hafif bir azalma yaptıkları halde, fenofibrat ve bezafibrat % 15–25 oranında yani daha fazla azalma yaparlar.

Fibrik asid türevlerinin DDL düzeyi üzerindeki etkileri değişkendir ve hipertrigliseridemin derecesine bağlıdır. Hipertrigliseridemi durumunda doğal olarak, fraksiyonel DDL klirensi yüksektir ve DDL partiküllerinin boyutları küçülmüş ve kolesterol içeriği azalmıştır; fibrik asid türevleri ile tedavi hipertrigliseridemiyi düzeltince bu durum tersine çevrilir ve DDL klirensi azalır ve düzeyi yükselir. Sözkonusu ilaçlar ÇDDL'nin DDL'ye dönüşümünü artırmazlar. Hastada DDL yükselmesi yanında normotrigliseridemi varsa yukarıdaki durumun aksine fibrik asid türevleri DDL düzeyini düşürürler. DDL düzeyini düşürmelerinde karaciğer hücrelerinde DDL reseptörlerini artırıp hücreye girişi hızlandırmalarının da katkısı vardır.

YDL'yi yükseltmeleri ÇDDL trigliserid düzeyini azaltmaları ilişkilidir. YDL ve trigliserid düzeyi arasındaki ters orantı şeklindeki ilişkiye daha önce değinilmiştir. Şöyle ki serum trigliserid düzeyi düşünce, ÇDDL ve YDL_{2A} arasındaki kolesterol esterine karşı trigliseridlerin değiş–dokuşu olayı azalır ve sonuçta YDL_{2A} kolesterol düzeyi yükselir.

Fibrik asid türevleri **YDL düzeyini** safra asidi bağlayan ilaçlara ve HMG–KoA redüktaz inhibitörlerine göre daha fazla, fakat niasine göre daha az **yükseltirler.** Fenofibrat bu bakımdan gemfibrozile göre daha etkilidir. Tedavi sırasında kanda kreatin kinaz (kas kaynaklı) ve karaciğer enzimlerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Yan tesirleri: Fibrik asid türevleri karaciğerden safraya kolesterol salgılanmasını artırırlar; aynı zamanda karaciğer hücresinde kolesterolun safra asidlerine dönüştürülmesini azaltırlar. Bu iki olay sonucu safranın doygunluğunu ve litojenisitesini yani safra taşı yapma potansiyelini artırırlar ve safra kesesinde kolesterol taşı oluşmasına eğilim yaratırlar. Klofibrat ile uzun süren tedavinin kolelitiyazis insidensini 2 kez artırdığı saptanmıştır. Diğer türevlerin kolelitiyazis riskinin daha düşük olduğu sanılmaktadır.

Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu varsa myozit–benzeri sendroma neden olabilirler.

Bütün fibratların statinler gibi myozit-benzeri sendrom (bu arada rabdomyoliz) ve hepatotoksisite yapma potansiyelleri vardır. Statinlerle kombinasyonları çizgili kasa toksisitelerini artırır. Böbrek bozukluğu ve hipotiroidizm de toksisiteyi artırır.

Kullanılışları: Fibratlar birincil hipertrigliseridemili hastalarda, plazma trigliserid düzeyini düşürmek ve bu durumun önemli bir riski olan pankreeatit riskini azaltmak için kullanılırlar. Bu özellikleri nedeniyle en çok **tip III hiperlipoproteinemilerin tedavisi** için tavsiye edilirler. Tip IIa, IIb, IV ve V hiperlipidemi olgularından bazılarında kullanılabilirler. Ancak kolesterol düzeyindeki düşürücü etkileri zayıf ve değişken olduğundan ve az da olsa kolesterol düzeyini yükseltme olasılığı bulunduğundan tip II hiperlipoproteinemilerin tedavisinde tercih edilmezler; fakat iyi seçilmiş olgularda başarılı sonuçlar verdikleri bildirilmiştir. Tip I hiperlipidemilerin hipertrigliseridemisine karşı yararlı değildirler. Fibratların, statinlerle **kombine kullanılmaları** karaciğer ve çizgili kas toksisitesi risklerini artırır. Böyle bir uygulama uzman gözetimi altında ve karaciğer fonksiyonu ve serum kreatin kinaz veya kreatinin düzeyi izlenerek yapılabilir. Gemfibrozil ile kombine edilmemelidir.

Gemfibrozil: YDL düzeyini klofibrata göre daha fazla yükseltir. Helsinki Heart Study incelemesinde birkaç aylık uygulama ile yaklaşık % 15'lik bir YDL düzeyi yükselmesi yaptığı bulunmuştur; bazı incelemelerde bu oran % 25'e kadar çıkmıştır. Gemfibrozil apo–AI ve–AII sentezini artırır ve lipoprotein lipazı potansiyalize eder. Plazma trigliserid düzeyinde yaptığı düşme (% 35'e kadar), DDL düzeyinde yaptığı düşmeye (yaklaşık % 8–10) göre çok daha fazladır. Safranın kolesterol doygunluk indeksini yükseltir; ancak klofibrata göre daha az litojenik olduğu genellikle kabul edilmektedir. Gembribrozil günde iki kez 600 mg dozunda ağızdan verilir; kahvaltıdan ve akşam yemeğinden yarım saat önce alınması tavsiye edilir. Karaciğer bozukluğu (birincil biliyer siroz dahil) ve ağır böbrek bozukluğunda ve safra kesesi hastalıklarında kontrindikedir.

Helsinki Heart Study'de koroner kalp hastalığı olmayan hiperkolesterolemili orta yaşlı erkeklerde KKH ortaya çıkması oranını (hızını) azaltmıştır; ancak bu yararı, sadece trigliserid düzeyi yüksek ve YDL düzeyi düşük kimselerde görülmüştür. ABD'de yapılan yeni bir denemede (Rubin ve diğ., 1999) gemfibrozil uygulanmasının YDL kolesterolu düşük, KKH geçirmiş erkeklerde kardiyovasküler olaylara karşı koruma sağladığı bulunmuştur.

Yan tesirleri seyrektir; bunlar arasında en sık görülenler karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma ve flatulans gibi gastrointestinal nitelikte olanlardır. Gemfibrozilin **çizgili kas toksisitesi riski** diğer fibratlara göre **fazladır,** bu nedenle statinler ile kombine kullanılması tavsiye edilmez.

Fenofibrat: Bundan önceki iki ilaca farmakolojisi ve farmakokinetik özelikleri bakımından benzeyen fibrik asid türevi bir ilaçtır. Kolesterol düzeyini gemfibrozilden daha fazla (genellikle % 20'den fazla bir oranda) düşürür. Bu nedenle, yukarıdaki iki ilacın aksine, birincil hiperkolesterolemi olgularının tedavisinde birinci sırada ilaç olarak kabul edilir. Başlangıçta günde 3 kez 100 mg verilir ve sonra günde 3 kez 200 mg'a yükseltilir. Yan tesirleri klofibratınkilere ve gemfibrozilinkilere benzer.

Bezafibrat ve siprofibrat: Fenofibrat gibi kolesterol düzeyini düşürücü etkinliği diğer fibratlara göre yüksek olan ilaçlardır. Bezafibrat günde 3 kez 200 mg yemekten sonra alınır. Fenofibrat günde bir kez 200–267 mg verilir. Yeni çıkan mikronize şeklinin 67 mg'ı 100 mg'a eşdeğerdir.

3. NİKOTİNİK ASİD (NİASİN)

Nikotinik asid vitamin etkinliğine (pellagrayı önleyici etkinlik) ilave olarak, yüksek dozda verildiğinde vazodilatör (bkz. 39. Konu) ve antilipidemik etki yapar. Vitamin olarak onunla eşit etkinlik gösteren **nikotinamid** ilginç olarak, son iki farmakodinamik etkiyi göstermez. A.B.D.'de yapılan Koroner İlaç Projesi (Coronary Drug Project)'in 1975'de yayınlanan sonuçlarına göre nikotinik asidin, beş yıllık uygulamada, fatal olmayan myokard infarktusu insidensini istatiksel bakımdan anlamlı bir şekilde azalttığı saptanmıştır. Ksantelazmalı ve ksantomalı lipoproteinemi tiplerinde bu lezyonları değişik derecelerde ufaltabilir.

Niasin'in birincil etkisi, yağ dokusunda lipolizin azaltılması ve karaciğerde apo B ve ÇDDL sentezinin azaltılmasıdır. Bu lipoprotein sentezinin azaltılması plazmada onun ve katabolik ürünleri olan ODL ve DDL'nin düzeylerinin düşmesine yol açar. ÇDDL sentezinin azalmasına bağlı olarak plazmada trigliseridlerin düzeyi düşer. ÇDDL sentezinin azalmasında, bu ilacın aşağıda belirtilen yağ dokusundan serbest yağ asidi salıverilmesini azaltıcı etkisinin kısmen katkısı vardır. DDL düzeyinin düşmesi nedeniyle plazmadaki total kolesterol düzeyini de düşürür. Nikotinik asid vücutta aterojenik bir lipoprotein olan lipoprotein (a) sentezini de azaltır. Ayrıca, YDL düzeyinde artma yapar ve YDL'nin apoprotein bileşimini değiştirir. **YDL düzeyini artırma bakımından** halen varolan ilaçların en güçlüsüdür. Türkiyede hipolipidemik kullanıma özgü yüksek yitilikli müstahzarları pazarlanmamıştır.

Etki mekanizmasında yağ dokusunda hormona-duyarlı lipaz tarafından trigliseridlerin lipolizinin (serbest yağ asidlerine hidrolizlerinin) inhibisyonu ve karaciğere taşınan serbest yağ asidlerinin azaltılması sonucu orada trigliserid sentezinin azaltılması rol oynar. Bu inhibisyonda yağ hücresi (adiposit) membranında yerleşmiş bir G protein ile kenetli reseptör tipi olan HM74A'nın (Karpe ve Frayn, 2004) niasin tarafından stimüle edilmesi ve bununla ilişkili olarak yağ hücresinde sAMP düzeyinin azalması rol oynar. Niasin ayrıca trigliserid sentezinde hız kısıtlayan enzim olan diasilgliserol asetiltransferaz 2 enzimini de inhibe edebilir. YDL düzeyinde yaptığı yükselmenin YDL-apoA-I kompleksinin karaciğerde yıkılmasını azaltmasına

bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bunun sonucu kanda apoA-I düzeyi ve kolesterolun ters transportu (bkz. Şekil 44.1) artırılır.

Hiperkolesterolemili hastalarda nikotinik asid kullanılışı ile kolesterol düzeyinin genellikle % 15–30 oranında azaltıldığı gösterilmiştir; hiperkolesterolemisi aşırı derecede olan homozigot tip II lipoproteinemili olgularda bu düşme % 50'ye yaklaşabilir. Plazma trigliserid düzeyi üzerine etkisinin derecesi değişkendir; düşme %50 dolayındadır. YDL düzeyini %25-35 artırır. DDL üzerindeki etkisi tam dozda oluştuğu halde, YDL üzerindeki etkisi günde 1-1.5 g ile oluşur.

Başlıca kullanılış yerleri diyet ve diğer önlemlere yeterince yanıt vermeyen **tip IIa, IIb ve IV hiperlipidemi** olgularıdır. Yüksek kolesterol düzeyi gösteren homozigot tip II hiperlipidemi olgularında, kolestiramin ile kombine edildiğinde, iyi sonuçlar verdiği saptanmıştır.

Niasin ile tedaviye ağızdan günde 3 kez 100–200 mg ilaç vermek suretiyle başlanır. Mideyi tahriş ettiği için yemeklerde veya hemen sonra alınmalıdır; Niasin dozu 4–7 günlük aralarla günde 300 mg artırılır. Hiperkolesterolemi üzerinde etkili olabilmesi için dozun günde 3 kez 1-1.5 g olması gerekir. Lipidemi üzerindeki etkisinin maksimum düzeye çıkması için en az 12 haftalık bir uygulama yapılması gerekir.

Nikotinik asidin **en önemli sakıncası,** belirtilen yüksek dozlarda yan tesirlerinin fazlalığıdır. Bu durum kullanımını kısıtlar. Tedavinin başlangıcında her verilişinden sonra, yüz ve boyunda daha belirgin olmak üzere, ciltte vazodiatasyona bağlı kızarma (flushing), kaşıntı ve bazen de ürtiker oluşmasına neden olur. Bu etkilere karşı olguların % 85 kadarında 1–2 hafta içinde tolerans gelişir. Yemek sırasında alınması ve otuz dakika önce 80 mg aspirin verilmesi vazodilatör prostaglandin oluşmasına bağlı bu etkileri önleyebilir. Mide–barsak kanalının tahrişine bağlı bulantı, kusma, iştah azalması, diyare ve karın ağrısı gibi belirtileri de sık oluşturur. İlacın yemek sırasında veya hemen sonra alınması bu belirtilerin hafifletilmesini sağlıyabilir. Peptik ülserli hastalarda ülserin aktivasyonuna neden olabilir; bunlarda veya bu hastalığı daha önce geçirmiş olanlarda kullanılmamalıdır.

Seyrek olarak, hepatit ve kolestatik tipte sarılık yapabilir. Diğer yan tesirlerine 11. Baskı s.476'da değinilmiştir. Hiperglisemi ve glukozüri yapabilir. Diyabetli hastalarda kontrindikedir. Hiperürisemi yapabildiğinden gutlu hastalarda kullanılmamalıdır. Bu metabolik etkileri reversibldir ve ilaç kesilince ortadan kalkarlar. Nikotinik asid, vazodilatör etkisi nedeniyle, bazı antihipertansif ilaçların yaptığı ortostatik hipotansiyonu artırabilir. Seyrek olarak aritmi oluşmasına neden olabilir. Nadiren ciltte kuruma ve hiperpigmentasyon yapabilir.

Niasin'in hemen–salan tabletlerinden başka, bazı ülkelerde yavaş–salan (rötar) kapsülleri veya tabletleri pazarlanmıştır. Türkiye'de her iki şekli de halen bulunmaz. Yavaş–salan şekillerin, hipolipidemik ve vazodilatör etkileri daha düşük, fakat hepatotoksisitesi fazladır.

Asipimoks: Bir piridin türevi karboksilik asid olan nikotinik aside yapıca benzeyen pirazin karboksilik asid türevidir. Lipid düşürücü etkinliği onunkinden daha azdır. Yan tesirlerinin de daha az olduğu görülmektedir. Nikotinik asidin indikasyonlarında onun yerine günde 2–3 kez 250 mg dozunda kullanılabilir.

II. LİPOPROTEİN KATABOLİZMASINI ARTIRAN İLAÇLAR

1. SAFRA ASİDİ BAĞLAYAN REÇİNELER

Kolestiramin, Kolestipol ve Kolesevelam

Kolestiramin ve kolestipol mide–barsak kanalından absorbe edilmeyen yüksek molekül ağırlıklı **sentetik anyon değiştirici reçinelerdir.** Ağızdan alındıklarında mide–barsak kanalında parçalanmadan feçes içinde atılırlar.

Başlıca etkileri DDL üzerindedir. Tip II hiperlipidemili hastalarda DDL düzeyinde ve buna paralel olan plazma kolesterol düzeyinde % 20–30 kadar bir düşme oluşturdukları saptanmıştır. ÇDDL ve plazma trigliserid düzeyini **genellikle yükseltirler;** bu nedenle **tip IIa hiperlipidemi** dışında pek kullanılmazlar. Statinlerin tedaviye girmesi de kullanımlarını azaltmıştır.Kolestiramin, ayrıca kısmi safra yolu tıkanıklığına ve bilyer siroza eşlik eden kaşıntının tedavisinde kullanılır; diyareli hastalıklarda da yararlı olabilir.

Kolestiramin ve kolestipol barsakta safra asidleri ile kompleks yaparak onları bağlarlar; böylece **safra asidlerinin enterohepatik dolanımını** keserler ve feçeste itrahını artırırlar. Safra asidlerinin kaybının hızlandırılması, karaciğerde kolesterolun büyük bir kısmının DDL yapılması yerine, safra asidi sentezinde kullanılmasına neden olur. Bu durum plazmada DDL ve kolesterol düzeylerinde düşmeye yol açar. Ancak bu ilaçları alanlarda karaciğerde HMG–KoA aktivasyonu nedeniyle yeni kolesterol sentezi hızlanır ve bu, safra asidi şeklinde kaybolanı telafi eder. Kolestiramin ve kolestipolun diğer bir antikolesterolemik etki mekanizması karaciğer hücrelerinin **DDL reseptörlerinin sayısını artırmaları** ve böylece hücreye DDL girişini (DDL klerensini) fazlalaştırmalarıdır. Bu ilaçların ODL düzeyinde düşme ve YDL düzeyinde artma yaptıkları bulunmuştur.

ÇDDL ve ODL düzeylerinin yükseldiği tip IIb, III, IV ve V hiperlipoproteinemilerde (özellikle trigliserid düzeyi 500 mg/dl'nin üstündeyse) **kontrindikedirler;** çünkü trigliserid düzeyini yükseltebilirler. Bir klinik denemede kolestiraminin koroner kalp hastalığı riskini % 24 oranında azalttığı bulunmuştur. Ancak tedavinin maliyeti yüksek olduğu için böyle bir uygulamanın pratik önemi ve maliyet etkililik oranı tartışmalıdır. Kısmi safra yolu tıkanmasına bağlı kaşıntıya ve birincil bilyer siroza karşı da kullanılırlar.

Kolestiramin yemeklerden önce günde üç kez 4 g dozunda kullanılır. Bu dozu, 2–3 haftada bir 4–8 g artırmak suretiyle günde 24 g düzeyine çıkarmak gerekir (maksimum doz günde 32 g). Toz halinde 4 g ilaç içeren poşetler şeklinde bulunur. **Kolestipol,** erişkinlerde günde 2–3 kez

5–10 g dozunda verilir. 5 g toz halinde ilaç içeren poşetler içinde bulunur. Her iki ilaç da olduğu gibi alınmazlar; poşetin içindeki toz, meyva suyu veya su ile karıştırılıp içilir. Toz halinde alınırlarsa özofagustan geçmesi zordur. **Koleveselam** 625 mg'lık tablet halindedir ve bu sakıncayı göstermez. Tek başına günde 3.75 g 1 veya 2 doza bölünerek veya statinle kombine edilirse günde 2.5-3.75 g 1 veya 2 doza bölünerek alınır (maksimal dozu günde 4.375g).

En sık görülen yan tesirleri **konstipasyon**dur ve bazen laksatif ilaçlarla tedavi gerektirir; bu, çocuklarda genellikle sorun oluşturmaz, fakat yaşlılarda önemli bir sorundur. A, D ve K vitaminleri ile folik asidin absorpsiyonunu azaltarak bunların eksikliğine neden olabilirler. Sözü edilen reçineler ÇDDL üretimini stimüle ettiklerinden ve diyabette ÇDDL birikmesi eğilimi bulunduğundan, diyabetli hastalarda özel durumlar dışında kullanılmazlar.

Her üç ilaç da mide–barsak kanalı içinde, birlikte verilen bazı ilaçları bağlayarak onların absorpsiyonunu azaltır. Bu şekilde etkileştikleri ilaçlar arasında kalp glikozidleri, demirli ilaçlar, tiroid preparatları, tetrasiklinler,tiazid türevi diüretikler, varfarin ve barbitüratlar bulunur. K vitamini absorpsiyonunu azalttıkları için varfarin'in etkisini artırırlar. Bu ilaçlar, kolestiramin veya kolestipolden en az 1 saat önce veya en az 4 saat sonra verilmelidirler.

III. KOLESTEROL ABSORPSİYONUNU AZALTANLAR

Bu grupta halen, daha yeni bir ilaç olan ezetimib bulunmaktadır.

Ezetimib: Diyetle alman kolesterolun ve safra içinde barsağa salgılanan kolesterolun ince barsak epitel hücresinden kana transportunu (olasılıkla NPC1L1 transport proteinini) inhibe ederek absorpsiyonunu azaltır. Böylece karaciğer hücresine substrat sunumunu azaltarak düşük dansiteli lipoprotein sentezini azaltır. Ancak yüksek dozda kolesterol absorpsiyonunu %50'den fazla azaltır ve bu durum ikincil olarak kolesterol sentezinde artma yapar. Tek başına verildiğinde DDL-kolesterolu düzeyini %15-20 oranında azaltır; statinlerle birlikte verildiğinde onların daha güçlü olan DDL düzeyini azaltıcı etkisini sinerjistik etkileşmeyle daha da artırır. Bitkisel sterollerin (örneğin sitosterol ve kompesterol gibi) absorpsiyonunu da bozar. Yeni kullanıma girdiği için üzerinde yeterince uzun, büyük klinik denemeler henüz yapılmamıştır ve ezetimibin koroner kalp hastalığı gelişmesini geciktirip geciktirmediği halen tam olarak bilinmemektedir.

İndikasyonu, birincil hiperkolesteroleminin ve homozigot ailesel hiperkolesteroleminin statinlerle kombine edilerek ya da tek başına (statinler uygun değilse ya da tolere edilemiyorsa) tedavisi ve seyrek görülen homozigot ailesel sitosteroleminin (diğer adıyla fitosterolemi) tedavisidir. Diyetle yeterince düşürülemeyen hafif hiperkolesterolemiyi diyete yardımcı ilaç olarak verilerek daha da düşürebilir.

Simvastatinle sabit kombinasyon tableti (Inegy ve Vytosin) piyasaya çıkarılmıştır. Ancak ezetimib, statinlerin rabdomyoliz yapma riskini artırır. Tek başına da, düşük de olsa böyle bir riski vardır.

Ağızdan günde 1 kez 10 mg verilir. Yan tesirleri diyare, karın ağrısı ve baş ağrısıdır; anjioödem ve deri döküntüleri yaptığı bildirilmiştir. Hafif karaciğer bozukluğu olanlarda ihtiyatlı kullanılmalıdır, orta ve ağırsa kullanılmamalıdır. Emziren kadınlarda kontrindikedir. Fibratlarla birlikte kullanılmamalıdır.

IV. DİĞER İLAÇLAR

Omega–3 polidoymamış yağ asidleri olan **eikozapentaenoik asid ve dokozaheksaenoik asid** içeren ve soğuk denizlerden (örneğin Kuzey Atlantikten) tutulan balıkların etinden elde edilen (bkz. 89. Konu) polidoymamış trigliseridler bakımından zenginleştirilmiş ürünler olan özel **balık yağı konsentratı** ("fish oil") ve **"omega 3 marin** (deniz kaynaklı) **trigliseridler"** preparatları ağır hipertrigliseridemi olgularında, özellikle iskemik kalp hastalığı ve pankreatit riski varsa, kullanılabilir; hiperkolesterolemi varsa onu yükseltebilir. Ağızdan yemek sırasında günde 2 kez 5 g alınırlar. **Omega-3-asid etil esterleri** şeklinde de kullanılabilirler. Bu son türev myokard infarktusu geçirenlerde ikincil profilaksi için de kullanılabilir.

Türkiye'de morina balığının karaciğerinden elde edilen morina karaciğer yağına da ("cod liver oil") balık yağı denilir. Bu tür balık yağı omega-3 polidoymamış yağ asidleri içermez; A ve D vitamininden zengindir. "Fish oil", balığın etinden elde edilir.

Psyllium (ispaghula) hafif veya orta derecede hiperkolesterolemisi olan ve diyete yeterince yanıt vermeyen hastalarda olasılıkla safra asidlerinin barsakta reabsorpsiyonunu azaltarak kolesterol düzeyini düşürür. Hipertrigliseridemiye etkisizdir. Günde iki kez 3.5 g bir bardak su içinde alınır. Plasebo kontrollu bir incelemede, total kolesterol ve DDL kolesterolu düzeyinde yaklaşık % 6'lık istatistikçe anlamlı bir düşme yaptığı bulunmuştur. Daha yüksek dozda laksatif olarak da kullanılır.

Plasebo kontrollu olarak **sarmısak** ile yapılan beş incelemenin meta–analizi sonucu, günde yarım ile bir diş sarmısak yenilmesi ile kolesterol düzeyinde ortalama % 9'luk bir azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Daha sonraki incelemeler sarmısağın etkinliğinin bulunmadığını göstermiştir. Diğer ilaçlara Kitabın 3. ve 4. Baskılarının 2. Cildinde ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Antihiperlipidemik Tedavinin Klinik Farmakolojisi

Başlıca dislipidemi tipleri

Dislipidemi bulunan hastalarda lipoprotein profili belirlenerek hastanın hangi dislipidemi tipine girdiğinin saptanması; **tedavi şemasının seçimi** ve **prognozunun belirlenmesi** için gereklidir. Plazma lipidleri diyet ve strese göre değişkenlik gösterebildikleri için, ilk incelemeden 2–4 hafta sonra lipoprotein profilinin ikinci bir kez daha belirlenmesi yararlı olur; bu sırada plazma kolesterol ve trigliserid düzeyleri de tekrar ölçülür.

TABLO 44.2

Aterosklerozda ve ona bağlı koroner kalp hastalığında standart risk faktörleri[1]

160 mg/dL (4.2 mmol/L) veya daha yüksek DDL kolesterolu[2]	Ailede erken koroner kalp hastalığı (baba veya erkek kardeşte 55 yaşından önce ve ana veya kız kardeşte 65 yaşından önce klinik koroner olay meydana gelmiş olması)
40 mg/dL (0.9 mmol/L)'den (kadınlarda 50 mg/dL'den) düşük YDL kolesterolu	
Hipertansiyon	Yaş (erkeklerde 45 yaşın yukarısı, kadınlarda 55 yaşın yukarısı)
Sigara tiryakiliği (günde 10'dan yukarı sigara)	Obezite[2] (**vücut kitle indeksi** 25 kg/m^2< ve **bel çevresi** erkekte 102 cm ve kadında 90 cm'den fazla
Diabetes mellitus[2]	Not: Eğer YDL kolesterolu 60 mg/dL (1.6 mmol/L) veya daha yüksekse bir risk faktörünü çıkartın.

1. NCEP Expert Panel II (1993) ve NCEP ATP III (2001)'e göre hazırlanmıştır.
2. NCEP ATP (III)'te, obezite ve temel risk faktörü olan DDL yüksekliği bu listeden çıkartılmıştır. DDL yüksekliğinin risk faktörü ve tedavi tabanı olarak değerlendirilmesi, diğer faktörleri ve on yıllık riski dahil ederek **bundan sonraki tabloda** yapılmıştır. Diyabet, koroner eşdeğeri klinik durum kabul edildiği için artık listede yer almamaktadır. Sondaki not da listeden çıkartılmıştır.

Hiperkolesterolemi büyük ölçüde kalıtsal veya ailesel bir klinik durumdur. Lipid fraksiyonlarının hücrelerde işlenmesinde rol oynayan birçok enzim, taşıyıcı ve reseptör proteinlerinin sentezini düzenleyen genlerdeki mutasyonlar lipid dengesini bozar. Kişinin kolesterol veya DDL düzeyi statüsünü, %70'e yaklaşan yüksek bir oranda anne ve/veya babasından aldığı özgül genler belirler. **Genetik dışı faktörler** olan diyet, yaş, cinsiyet ve yaşam biçimi gibi faktörlerin katkı derecesi %30 dolayındadır.

Hiperkolesteroleminin **en sık görülen şekli "poligenik hiperkolesterolemi"dir. Monogenik** (diğer adıyla **ailesel**) **hiperkolesterolemi** ise seyrek görülen bir durumdur (A.B.D. istatistiklerine göre 500 kişide 1). DDL reseptörü veya diğer adıyla Apo–B, E reseptörünün sentezini kontrol eden genlerin anormalliğine bağlıdır. Bu gen bakımından **homozigot olgular çok nadir** (1 milyon kişide bir) görülür. Bunlarda **kolesterol düzeyi 8 kat yükselir** ve çoğu 30 yaşından önce aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktan ölür; tedavi için karaciğer transplantasyonu gerekir. Anormal gen bakımından **heterozigot olgularda** ise total kolesterol düzeyi **2–3 kat yükselir** (genellikle 370 mg/dL'nin üstündedir). Heterozigot olguların 50 yaştan önce akut myokard infarktusu olma şansı erkeklerde yaklaşık %50 ve kadınlarda %10–20'dir.

Aterojenezle ilişkisi daha az kesin bir durum olan **hipertrigliseridemi** de kısmen genetik kaynaklıdır. Hiperkolesterolemi ve hipertrigiliserideminin birlikte bulunduğu ailesel kombine **hiperlipidemiler** de vardır.

Hiperlipidemililerde KKH ve diğer aterosklerotik hastalık gelişmesi riskini değerlendirirken sadece total kolesterolemi veya DDL kolesterolu düzeyi üzerinde durulması önemli yanılmalara neden olabilir. Giriş kısmında değinildiği gibi, total ve DDL kolesterolu (T-k ve DDL-k) aynı olan 2 kişiden birinin YDL kolesterolü diğerininkine göre yüksekse onun riski çok daha düşük olabilir. Onun için **10 yıllık KKH riskini öngörme cetvellerinde** artık T-k veya DDL-k değil, **T-k/YDL-k oranı** esas alınmaktadır (bkz. Kayaalp, 2011, s. 1031-1034). Ayrıca kadınlarda YDL düzeyi erkeklere göre genellikle daha yüksek olduğu için hiperkolesterolemik olan bir kadında KKH riski, kolesterolemisi aynı derecede yüksek bir erkektekinden belirgin derecede düşük olabilir.

Hiperlipidemilerde ilaçlarla profilaksinin başarı derecesi

Yükselmiş olan kolesterol düzeyinin düşürülmesinin en güvenli yolu, **diyetin düzeltilmesidir. Diyette yağın azaltılması** ile koroner kalp hastalığında ölüm oranının düşürülebildiğini gösteren epidemiyolojik araştırmalar vardır. Finlandiya'da koroner kalp hastalığı insidensinin yüksek olduğu Kuzey Karelia bölgesinde 1972–1977 yılları arasında yapılan, **"Kuzey Karelia Projesi"** diye bilinen ve bölge nüfusunun büyük bir kısmını içine alan bir araştırmada, serum kolesterol konsantrasyonunun, sigara içenlerin sayısının ve hipertansiyonlularda kan basıncının düşürülmesi gibi risk azaltıcı yaklaşımların kardiyovasküler hastalıklardan ölümü 30–64 yaş arasındaki erkeklerde % 13 oranında ve aynı yaş segmentindeki kadınlarda % 31 oranında düşürdüğü bulunmuştur. Akut myokard infarktusu oranı erkeklerde % 16 ve kadınlarda % 5 oranında azalma göstermiştir, inme ise erkeklerde % 38 ve kadınlarda % 50 oranında azalmıştır.

Hipolipidemik ilaçların kronik olarak yıllarca verilmesinin, koroner kalp hastalığı morbidite ve mortalitesi üzerindeki etkisi, büyük sayıda deneklerden oluşan gruplarda kontrol grubu da kullanmak suretiyle, yukarıdaki projeden başka, daha birçok denemede incelenmiş ve hiperlipidemililerde ilaçlar ve diğer yaklaşımlarla yapılan birincil ve ikincil profilaksinin yararı kanıtlanmıştır. Bu konudaki binlerce sağlam veya hasta gönüllüde yapılan çok sayıdaki büyük klinik denemelerin adları ve sonuçları Kitabın önceki baskılarında belirtilmiştir (bkz. 11. Baskı, s.481-482).

Sözü edilen birincil ve ikincil profilaksi çalışmaları daha çok **orta yaşlılarda ve erkeklerde yapılmıştır.** Bu nedenle 65 yaşından yukarı olanlarda ve kadınlarda uzun süreli daha fazla çalışma yapılmasına gerek vardır. **Yaşlılarda,** az sayıda öznede gözlemsel olarak yapılan ufak çaplı denemeleri birleştirerek değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında, **75 yaşını geçmiş kişilerde** hiperkolesterolemi nin bir risk faktörü olmadığı iddia edilmişse de aslında bun-

ların sigara içiyorlarsa ve hipertanisonlu iseler yüksek risk altında oldukları kabul edilmektedir (BNF62, 2011).

İkincil profilaksi ve özellikle birincil profilaksi uygulanmasına karar verilirken sonlanım bakımından **dikkate alınması gereken diğer bir nokta,** yukarıda belirtilen klinik sonlanımlar bakımından elde edilecek yarar yanında, **maliyetçe etkililik** veya **maliyet etkiliği** ("cost effectiveness", başka bir deyişle bedelce etkililik)'tir. Karar verme ve uygulamaya başlama aşamasında konunun bu yönü üzerinde, Türkiye gibi olanakları kısıtlı ve gelir düzeyi düşük ülkelerde daha fazla durulmalıdır (ancak Türkiye'de sadece söz konusu tedavide değil, genelde maliyetçe etkililik kavramı ve bilinci son birkaç yıldan beri yerleşmeye başlamıştır). Bu açıdan **ikincil profilaksinin maliyet-etkililiği,** olguların iyi seçilmesi ve izlenmesi koşuluyla tartışma götürmez. İlaçla tedavinin maliyet-etkililiğini değerlendirmede kullanılan önemli bir kavram **"tedavisi gereken hasta sayısı"**dır (TGHS/NNT, number needed to treat, ilave bilgi için bkz. Kayaalp, 2008). Bu sayının yüksek olması maliyetçe etkililiği düşürür. Birincil profilaksi denemelerinde ölümcül olmayan bir myokard infarktusu veya bir koroner hastalıktan ölüm olgusunu önlemek için 46-50 kişinin tedavisinin gerektiği bulunmuştur (TGHS = 46-50) İkincil profilaksi denemelerinde ise bu sayı 12 ile 34 arasındadır (Baron, 2007). Profilaksi için hipolipidemik ilaç uygulanmasına düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) uygulaması da eşlik etmelidir. Aspirinin koroner arter hastalığı riskini azaltıcı etkisi kolesterol düşürücü ilaçlarınkine yakındır.

Bu uzun süreli ve masraflı tedavinin başarısı için hastanın **diyet ve ilaç tedavisine uyuncu,** diyet önlemlerini eksiksiz uygulaması ve ilacı atlamaması veya kesmemesi de önemlidir. Yeterli uyunç göstermediği görülen hastalarda tedaviye devamın gereği yeniden değerlendirilmelidir.

TABLO 44.3

Yakın zamanda yapılmış klinik denemelerdeki kanıtlara dayanarak farklı risk kategorilerinde terapötik yaşam biçimi değişiklikleri (TYD) ve ilaç tedavisi için ATP III tarafından öngörülen DDL-k hedefleri ve kesim sınırları (Grundy ve diğ., 2004)

Risk kategorileri	DDL–k hedefi	TYD'ye başlama sınırı	İlaç tedavisinin tavsiye edildiği sınır[a]
Yüksek riskli: KKH[2] veya KKH eşdeğerleri[3] var (On yıllık risk %20<)	100 mg/dl >[1] (opsiyonel hedef 70 mg/dl >)[d]	100 mg/dl ≤[b]	100 mg/dl ≤[c] (100 mg/dl >ise ilaç opsiyonel)
Orta derecede yüksek riskli: ilave 2 veya daha çok risk faktörü var[4] (On yıllık risk %10-20)[5]	130 mg/dl >[e]	130 mg/dl ≤[b]	130 mg/dl ≤ (100-129 mg/dl ise ilaç opsiyonel)[f]
Orta derecede riskli: ilave 2 veya daha çok risk faktörü var[4] (10 yıllık risk %10>)[5]	130 mg/dl >	130 mg/dl ≤	160 mg/dl ≤
Düşük riskli: 0 veya 1 risk faktörü var[6]	160 mg/dl >	160 mg/dl ≤	190 ≤ (160-189 ise DDL düşüren ilaç opsiyonel)

1. İşaretler: x>: x'ten az; x≤: x'e eşit veya daha büyük
2. KKH yani koroner kalp hastalığı tanımına şunlar girer: myokard infarktusu (Mİ) öyküsü, stabil olmayan angina, stabil angina, koroner arter girişimleri (anjioplasti veya baypas ameliyatı veya stent takılması) ya da klinikçe önemli derecede myokard iskemisi.
3. KKH eşdeğeri sayılan klinik durumlar şunlardır: klinik belirti veren koroner-dışı aterosklerotik hastalık türleri (periferik arter hastalığı, abdominal aorta anevrizması ve karotid arter hastalığı [geçici iskemik atak veya karotid kaynaklı inme ya da karotid arterde %50'den fazla lumen tıkanıklığı]), diyabet ve ciddi KKH için 10 yıllık riskin %20'den fazla olması ile birlikte 2 (veya daha fazla sayıda) ilave risk faktörü bulunması.
4. Risk faktörleri şunlardır: sigara içme, hipertansiyon (KB>140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç almakta olma), YDL-k düşüklüğü (40 mg/dl>), ailede erken KKH öyküsü (1. derecede bir akrabada erkek akraba için 55 yaşından önce, kadın akraba için 65 yaşından önce) ve yaş (erkek 45≤; kadın 55 yaş ≤)
5. "www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol" adresinde elektronik 10 yıllık risk için hesap makinesine erişilebilir (yazar notu: ayrıca bu Konunun metnine bkz.)
6. Risk faktörü sayısı 0 veya 1 olanların nerdeyse hepsinde 10 yıllık risk %10'un altındadır ve bu kişilerde 10 yıllık risk hesaplanması zorunlu değildir.

Diğer dipnotlar:

a. DDL-düşüren ilaçlar kullanıldığında tedavinin DDL-k'de en az %30-%40 düşme yapacak kadar güçlü olması tavsiye edilir.
b. Yaşam biçimiyle ilişkili risk faktörleri (örneğin obezite, fiziksel etkinlik eksikliği, yüksek trigliserid, düşük YDL-k, veya metabolik sendrom) bulunan yüksek riskli veya orta derecede yüksek riskli herhangi bir kişinin DDL-k düzeyi ne olursa olsun bu risk faktörlerini düzeltmek için TYD uygulaması gerekir.
c. Eğer başlangıç (taban-hattı) DDL-k 100 mg'dan azsa, mevcut klinik denemelerin sonuçlarına göre DDL-düşürücü ilaçla tedavi uygulama bir tedavi opsiyonudur. Yüksek riskli bir kişide trigliserid yüksekse veya YDL-k düşükse DDL-düşürücü bir ilacın bir fibratla ya da nikotinik asidle kombine edilmesi düşünülebilir.
d. Çok yüksek riskli olanların 70 mg/dl'nin altındaki ve trigliseridi yüksek ve YDL-dışı kolesterolü 100 mg/dl'nin altında olanların 100 mg/dl'nin altındaki opsiyonel DDL-k hedefine yöneltilmesi düşünülmelidir.
e. Opsiyonel DDL-k hedefi, 100 mg/dl'nin altıdır.
f. Orta derecede yüksek riskli kişiler için başlangıçta veya TYD sırasında DDL-k düzeyi 100-129 mg/dl ise, DDL-k'yi 100 mg/dl'nin altına düşürmek amacıyla DDL-düşürücü bir ilaçla tedavi başlatma mevcut klinik denemelerin sonuçlarına göre bir tedavi opsiyonudur.

İlaç uygulanması ile ilgili ilkeler

Genel ilkeler: Belirtilen amaçlar için hipolipidemik ilaçlarla tedavi ve profilaksi yapılırken **aşağıdaki ilkeleri** gözönünde bulundurmak gerekir:

(i) Birincil hiperlipidemilerde başlanacak uygulama uzun süre ilaç kullanılmasını gerektirir, bundan dolayı ve kullanılacak ilaçların (özellikle statinlerin) fiyatlarının görece yüksek oluşu nedeniyle yüksek maliyetli bir uygulamadır ve profilaktik etki gücü, dolayısıyla bedelce etkililiği kısıtlı bir uygulamadır. Bu nedenlerle, uygulamadan önce hastaların veya riskli sağlamların iyi seçilmiş olması gerekir. Uygulamadan önce 2–4 haftalık intervallerle üç kez, açkenki serum trigliserid, total kolesterol (tercihan DDL kolesterolu) ve YDL kolesterolu düzeyinin saptanmış olması gerekir. **Bu üç ölçümün ortalaması** hem tanı bakımından ve hem de tedaviye başladıktan sonra onun başarı derecesini saptamak için temel oluşturması bakımından önemlidir. **Plazma kolesterol düzeyine ve risk faktörlerinin durumuna göre yaşam biçimi değişikliği ve ilaçla tedavi gerekip gerekmediği ve tedavide inilmesi hedef alınacak plazma DDL düzeyi** Tablo 44.3'te gösterilmiş ve tedavide öncelik sırası ileride belirtilmiştir.

(ii) Birincil hiperlipidemilerin tedavisinde **ilk basamak, terapötik yaşambiçimi değiştirilmesi** (TYD)'dir. Bunun da en önemli öğesi diyetin nicel ve nitel yönden düzenlenmesidir. Çeşitli hiperlipoproteinemi tiplerinde **diyetin düzenlenmesi** ile ilgili genel esaslar Tablo 44.4'te gösterilmiştir. Hiperlipoproteinemi olguları genellikle şişmandırlar; **vücut ağırlığının ideal ölçülere indirilmesi** hiperlipideminin azalmasına neden olur. Diyet tedavisinin DDL–k üzerindeki etkisi kişiden kişiye değişkenlik gösterir; tipik olarak %5-10 arasında bir düşme görülür (Baron, 2002). Ancak bazı hastalarda düşme %25-30'a çıkabilir. Total yağ miktarı veya doymuş yağ miktarı çok düşük sıkı diyet YDL-k'yi de düşürebilir (Hunninghake ve diğ., 1993). Diyetin kolesterol düzeyindeki, etkisi uygulama başladıktan en erken 4 hafta sonra değerlendirilmelidir; bu süre 3 aya kadar çıkarılabilir. Diyet tedavisi, 3 ay sonunda lipid düzeyinde yeterli düzelme yapmadı ise ilaçla tedaviye geçilir. Bu sırada diyet kısıtlanması sürdürülür. Daima hatırda tutulması gereken bir nokta, **ilaç uygulanmasının diyete yardımcı olduğu,** fakat onun önünde olmadığıdır. Diyetle kolesterol düzeyinde meydana gelen düşme, etkin ilaçlarla (örneğin statinlerle) olan kadar fazla olmaz.

(iii) Ateroskleroz ve komplikasyonlarının gelişmesini önlemek için, yükselmiş lipid düzeyini düşürmeye yönelik tedavi yanında, **diğer risk raktörlerinin** (Tablo 44.2) **düzeltilmesine** de çalışılmalıdır (hipertansiyonun ve diyabetin tedavisi, sigaranın kesilmesi gibi). Örneğin sigarayı bırakmak istemeyen bir kimsede hipolipidemik ilaçlarla tedavi gereği olsa bile tedavinin rasyonelliği ve maliyet etkililiği düşüktür; ilaç uygulanmasından vazgeçilebilir. Ayrıca bir risk faktörü sayılmamakla beraber hiperlipidemiye yatkınlık yaratan **hipotiroidizm** varsa tedaviye başlamadan önce düzeltilmelidir. Hipotiroidizmin düzeltilmesi lipidemideki anormalliği bazen tek başına düzeltebilir. Ayrıca hipotiroidizm olgularında statinlerin myozit yapma riski artar.

(iv) Eğer plazmada **hem kolesterol ve hem de trigliserid düzeyi yükselmişse,** tedavi önceliği hipertrigliseridemiye verilir. Onun azaltılması ekseriya hiperkolesterolemiyi de düşürür. Bunun aksi yapılıp önce kolesterol düzeyi düşürülmeye kalkılırsa, trigliserid düzeyinde beklenmeyen derecede yüksek artma olabilir.

(v) İlaçlarla ilgili bölümde açıklandığı gibi bazı ilaçlar hiperkolesterolemiye, diğer bazıları ise hipertrigliseridemiye karşı daha etkilidirler. Ancak etkililiğin öngörülmesi mutlak değildir; belirli bir hiperlipoproteinemi tipindeki hastaların belirli ilaçlara karşı verdikleri yanıtın derecesi farklı alabilir. Hiperkolesterolemili olgularda, öngörülen DDL–k hedefine 6 haftada ulaşılmamışsa ilacın **dozu artırılır** ve statinlerin safra asidi bağlayan ilaçlarla veya nikotinik asidle ya da ezetimib ile **kombine edilmesi** düşünülebilir. Bu değişikliklerin etkisi de 6 haftalık uygulamadan sonra değerlendirilir. Diğer **lipid risk faktörleri** de (200 mg/dL, bazı kaynaklara göre 400 mg/dL veya daha yüksek trigliseridemi ve 40 mg/dL'nin altındaki YDL–k gibi) de tedavi edilir. Öngörülen DDL–k düzeyine düşürülen hastalar 4–6 aylık aralarla izlenir.

(vi) Plazma lipid düzeyi tedavi sırasında **ayda bir ölçülmelidir;** yeterli bir düşme olduysa ve bu, peşpeşe iki ay sabit kaldıysa lipidemi ölçümleri 2 ayda bire ve zamanla daha uzun sürede bire kadar indirilebilir.

TABLO 44.4

Hiperkolesteroleminin diyetle tedavisinde günlük besin öğesi alımının esasları[1]

Besin Öğesi	TYD[2] diyeti
Total yağ	TK[2]'nin % 25-35'i
– Doymuş yağ asidleri	TK'nin % 7'sinden az
– Polidoymamış yağ asidleri	TK'nin % 10'una kadar
– Monodoymamış yağ asidleri	TK'nin % 20'ine kadar
Karbonhidratlar	TK'nin yaklaşık % 50–60'ı
Protein	TK'nin yaklaşık % 15'i
Kolesterol	200 mg/gün'den az
Total kalori	İstenilen ağırlığı sürdürmek/kilo almayı önlemek için enerji alımı ve tüketimini dengele.

1. NCEP ATP III (2001)'den alınmıştır. Panel II (1993) raporundaki 2. basamak diyet kaldırılmıştır.
2. TYD: Terapötik yaşambiçimi değişikliği. TK: Total (toplam) günlük kalori.

(vii) Yukarıda değinildiği gibi, elde edilecek yarara karşı tüketilecek ilacın bedeli tartılarak uygulamanın maliyet etkililiği iyi değerlendirilmelidir.

(viii) İkincil hiperlipidemilerde **birincil nedene dönük tedavi** yapılır; bunlardan sadece, nefrotik sendroma, kronik böbrek hastalığına (özellikle proteinürinin eşlik ettiği böbrek hastalığına) bağlı olan hastalarda, böbrek transplantasyonu geçirenlerde, diğer risk faktörleri de dikkate alınarak hipolipidemik ilaçla tedavi uygulanabilir.

Hiperkolesterolemi olgularında standart risk faktörleri, tedavi gerekip gerekmediğinin saptanması ve erişilmesi öngörülen minimum hedefler: Aterosklerozda ve ona bağlı koroner kalp hastalığında rol oynayan standart risk faktörleri Tablo 44.2'de gösterilmiştir.

Hiperkolesterolemi olgularında serum DDL–k düzeyine ve risk faktörlerinin durumuna göre diyet ve ilaç tedavisine başlanılması gereken DDL-k düzeylerini ve erişilmesi öngörülen DDL-k düzeylerini NCEP (ABD National Cholesterol Education Programı ATP/Erişkin Tedavi Paneli), 2001 yılında NCEP ATP (2001) adlı belgede, yeni klinik denemelerin sonuçlarına göre kısmen düşürmüştür (Grundy ve diğ., 2004). Bu ve diğer değişiklik tavsiyelerine göre düzeltilmiş **NCEP ATP III (2004) kılavuzunu özetleyen cetvel,** Tablo 44.3'te gösterilmiştir.

On yıllık riskin hesaplanmasında ulaşılması daha kolay bir kaynak, BNF-60'dan alınan, Kayaalp (2011)'de arka sayfa 1031-1034'te gösterilen İngiliz Uzman Derneklerinin kullandığı **İngiliz Dernekleri Ortak Risk Öngörme Tablolarıdır** (Heart 91 (suppl. V): v1-v52, 2005'ten alınmıştır). Bu tablolardaki grafikler koroner ve diğer kardiyovasküler hastalıkların henüz ortaya çıkmadığı, bu bağlamda sağlam gözüken kadın ve erkeklerde kullanılır. Sistolik kan basıncı dikey eksende ve total kolesterol: YDL-k oranı yatay eksende gösterilerek **çizilen grafiklerde risk:** (i) hastanın yaş dilimine (50 yaş altı, 50-59 ve 60 ve yukarısı yaş dilimleri), (ii) sigara içip içmemesine ve (iii) diyabetli olup olmamasına göre gelecek 10 yıl içindeki yüzde koroner kalp hastalığı (KKH) riskine ilişkin **risk alanları** (%10>, %10-20, %20< ve %30<) şeklinde gösterilmiştir. A.B.D'de 10 yıllık riski hesaplamak için, "**Framingham 10 yıllık koroner kalp hastalığı risk projeksiyonları cetveli**"ne bakarak hastadaki **standart risk faktörleri puanlandırılır** ve toplam puana göre yüzde risk bulunur (Baron, 2007).

Diyetle ve ilaçla tedavide **erişilmesi öngörülen minimum hedefler şunlardır: (i)** KKH olmayan ve risk faktörü sayısı ikiden az olanlarda DDL–k'yi 160 mg/dL'ye veya altına düşürmek, **(ii)** KKH olmayan ve iki ya da daha fazla risk faktörü olanlarda DDL–k'yi 130'a veya altına düşürmek ve **(iii)** KKH veya diğer aterosklerotik damar hastalığı bulunanlarda 100 veya altına düşürmek.

Hiperkolesterolemi tedavisinde tercih edilen ilaçlar eğer hipertrigliseridemi yoksa **statinler** ve safra asidini bağlayan ilaçlardır **Sadece hipertrigliseridemi** varsa, fibratlar veya nikotinik asid tercih edilir; çünkü safra asidi bağlayan ilaçlar bazen trigliserid düzeyinde aşırı yükselme yapabilirler ve statinlerin hipertrigliseridemiyi düşürücü etkinliği fibratlarınkinden daha azdır. Sadece hipertrigliseridemi olan olgularda tedavinin başta gelen hedefi **akut pankreatiti** önlemedir. Ancak kişilerin tedavisiz durumda pankreatit oluşturma eğiliminin oldukça farklı olduğu hatırda tutulmalıdır. **Karma hiperlipidemilerde** statinler ve fibratlar tek başlarına veya kombine kullanılırlar. Statinlerin fibratlarla kombinasyonunun, myopati riskini artırdığı gözardı edilmemelidir (bkz. s. 500). Ağır hiperlipidemilerde bir anyon değiştirici ilaç, bir statinle veya fibratla ya da nikotinik asidle **kombine** kullanılır.

Risk faktörü olarak hipertrigliseridemi: Biyolojik incelemeler hipertrigliserideminin koroner kalp hastalığı (KKH) için tek başına (bağımsız) bir risk faktörü olabileceğini düşündürür. Fakat, epidemiyolojik ve klinik denemeler hipertrigliserideminin bağımsız bir risk faktörü olduğunu inandırıcı bir şekilde kanıtlamamıştır.Bazı incelemelerde hipertrigliserideminin kadınlar için daha büyük bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Plazma trigliserid düzeyinin derecelendirilmesi Tablo 44.2'de gösterilmiştir. Plazma trigliserid düzeyi ile YDL kolesterolu düzeyi arasındaki belirgin ters orantıdan dolayı, trigliserid düzeyindeki artma kendine eşlik eden YDL'deki azalma nedeniyle KKH riskini indirekt (bağımlı) olarak artırabilir. Nitekim hipertrigliseridemi ile KKH riski arasında pozitif ilişki bulan incelemelerin bulguları YDL'deki değişmeleri de dikkate alarak yeniden incelendiğinde ilişkinin YDL düşüklüğü ile ilgili olduğu görülmüştür. Ayrıca **hiperkolesterolemi ile birlikte olan hipertrigliseridemi, riski artırabilir.** Helsinki Heart Study adlı inceleme böyle bir etkileşmeyi doğrulamıştır; şöyle ki bu incelemede bu iki parametrenin yükseldiği grupta KKH riski en yüksek bulunmuş ve gemfibrozil tedavisinin önleyici yararı en fazla bu grupta ortaya çıkmıştır. **PROCAM incelemesi** de bu sonuçları doğrulamıştır (Assmann ve Schulte, 1992). 19.698 gönüllüde prospektif olarak yapılan **Kopenhag Kenti Kalp İncelemesi**nde iskemik inme riski ile plazma trigliserid düzeyi arasında anlamlı bir korrelasyon bulunmuştur; gliserid düzeyindeki 1 mmol/litre'lik bir artmanın göreli riskte 1.12'lik artma yaptığı kestirilmiştir (Lindenstörm ve diğ., 1994). Trigliserid düzeyi yükselmesi aşağıda açıklanan metabolik sendromun önemli bir bileşenidir. Orta derecede veya daha yüksek hipertrigliseridemisi olan hastalar bu sendrom bakımından incelenmelidir.

Hipertrigliserideminin **başlıca nedenleri** 11. Baskıda açıklanmıştır (bkz. s.486).

NCEP ATP III Kılavuzları hipertrigliserideminin etkin bir biçimde tedavi edilmesini tavsiye eder. Trigliserid düzeyi sınır aralıkta ise kalori alımının azaltılması ve ekzersiz tavsiye edilir. Düzey 200 mg/dl'nin üstündeyse YDL-dışı kolesterol düzeyi üzerinde de durulur ve yüksekse bunun diyet ve ilaçla düşürülmesi tavsiye edilir.

Hipertrigliserideminin düzeltilmesinde, önce trigliserid düzeyinin düşürülmesi (ilk aşamada 400 mg/dL'nin altına indirilmesi) hedeflenir; bunun için fibratlar ve nikotinik asid tercih edilir. İlaç tedavisine başlamadan önce kar-

TABLO 44.5

İkincil hiperlipidemi nedenleri[1]

Neden olan hastalıklar veya ilaçlar	Egemen lipid anormalliği	YDL düzeyinde değişme
Akromegali	Hipertrigliseridemi	—
Aşırı alkol	Hipertrigliseridemi	YDL'de artma
Amiodaron	Hiperkolesterolemi	—
Anabolik steroidler	Hiperkolesterolemi	YDL'de azalma
Alfa-blokörler	—	YDL'de artma
Beta-blokörler (yüksek dozda)	Hiperkolesterolemi	YDL'de azalma
Diüretikler (kısa süreli)	Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi	—
Diyabet	Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi	YDL'de azalma (tip II diyabette)
Estrojenler	Hipertrigliseridemi	YDL'de artma
Glukokortikoidler	Hipertrigliseridemi	YDL'de artma
Hareketsiz yaşam	—	YDL'de azalma
Hipotiroidizm	Hiperkolesterolemi	—
Hipertirodizm	Total kolesterol düzeyinde azalma	—
İzotretinoin	Hiperkolesterolemi	YDL'de azalma
Kadında hiperandrojenizm	Hipertrigliseridemi	YDL'de azalma
Karaciğer hastalığı, siroz	Total kolesterol düzeyinde azalma	—
Kilo alma (obezite)	Hipertrigliseridemi	YDL'de azalma
Klorlu hidrokarbon insektisidler	Hiperkolesterolemi	YDL'de artma
Kolestaz (örn. birincil biliyer siroz)	Hiperkolesterolemi	—
Kronik böbrek yetmezliği	Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi	YDL'de azalma
Nefrotik sendrom	Hiperkolesterolemi	YDL'de azalma
Oral kontraseptifler	Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi	YDL'de azalma olabilir
Proteaz inhibitörleri[2]	Hipertrigliseridemi	-
Projestinler	Hiperkolesterolemi	YDL'de azalma
Retinoidler	Hipertrigliseridemi	—
Siklosporin	Hiperkolesterolemi	—
Sistemik lupus	Hipertrigliseridemi	—
Tiazid diüretikleri	Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi	YDL'de azalma
Yanıklar	Hipertrigliseridemi	—

1. Stone, 1994 ve Baron, 2005'ten alınmıştır. 2. AİDS tedavisinde kullanılan nukleozid-olmayan ters transkriptaz inhibitörü ilaçlar da aynı lipid anormalliğini yapar.

bonhidrat alımı azaltılır ve çok az yağ içeren (günlük enerji alımının %15'i veya daha az) bir diyet uygulanır. Sonra hipertrigliseridemiye sıklıkla eşlik eden DDL düzeyinin düşürülmesine geçilir. Erişilmesi **hedeflenen nihai trigliserid düzeyi** 200 mg/dL'nin altındadır. Bunun için yukarıda adıgeçen ilaçların statinler veya safra asidini bağlayan ilaçlarla kombine edilmesi gerekebilir. Statin ve fibrat kombinasyonunun myopati riskini artıracağı gözardı edilmemelidir.

Risk faktörü olarak düşük YDL kolesterolu ve düzeltilmesi: Daha önce belirtildiği gibi YDL düzeyinin düşüklüğü (bkz. Tablo 44.2) ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı için bağımsız risk faktörüdür ve kadınlardaki patolojik önemi, erkeklerdekinden fazladır. Başlıca nedenleri trigliserid düzeyinin yükselmesi, aşırı kilo ve obezite, fiziksel etkinliğin (eksersiz) azlığı, yüksek miktarda karbonhidratla beslenme (günlük enerji akımının %60'tan fazlasının karbonhidratla karşılanması), sigara tiryakiliği ve belirli ilaçlardır (beta-blokörler, anabolik steroidler ve projestinler gibi). Düzeltilmesi için, YDL-k düşüklüğüne eşlik eden DDL-k yüksekliğinin düzeltilmesi birincil hedeftir. Trigliserid düzeyi 200 mg/dL veya daha yüksekse HDL-dışı kolesterolun (dolayısıyla hipertrigliserideminin) düşürülmesi ikincil hedeftir. KKH veya KKH eşdeğeri klinik durumu olanlarda tedavi için ilk sıra ilaçlar fibratlar ve nikotinik asiddir. Ayrıca bu duruma yol açan yukarıdaki risk faktörlerini düzeltmeye yönelik önlemler alınır.

Metabolik sendrom: İnsulin rezistans sendromu, sendrom X, dismetabolik sendrom veya çoklu metabolik sendrom gibi adlarla da anılan bu klinik durum KKH'nın risk faktörlerinden çoğunu içerir. Bu sendrom aşağıdaki 5 bozukluktan en az üçünün bir arada bulunması ile tanımlanır: bel çevresinin erkeklerde 102 cm'den ve kadınlarda 88 cm'den fazla olması, trigliserideminin en az 150 mg/dl olması, YDL'nin erkeklerde 40 mg/dl'nin altında, kadınlarda 50 mg/dl'nin altında olması, kan basıncının 130/85 mm Hg veya daha fazla olması ve serum glukoz düzeyinin 110 mg/dl veya daha yüksek olması. Sendrom ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişmesi riskini artırır. Genetik bozukluklar, aşırı kilo/obezite, fiziksel etkinliğin (ekzersizin) azlığı ve yüksek miktarda karbonhidrat alımı (günlük enerji alımının %60'tan fazlasının karbonhidrat olması) gibi nedenlere bağlıdır. Tedavisi için düzeltilebilir lipid riski (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi) ve lipid-dışı riskler ve nedenler düzeltilir. Bu sendroma eşlik eden tromboz eğilimi kontrol altına alınır.

İkincil hiperlipidemiler

Lipid metabolizması ile ilgili herhangi bir bozukluğun tedavisine başlamadan önce bozukluğun, başka bir birincil

hastalığa veya ilaca bağlı edinsel bir bozukluk olup olmadığını ortaya koymak gerekir. Bu durumda **birincil hastalığın tedavisi** veya ilaca bağlı ise o ilaç yerine, mümkünse hiperlipidemi yapmayan **alternatif bir ilacın konulması** esastır. İkincil hiperlipidemiler ya aterojenik bir lipoprotein profiline yol açarlar ve böylece koroner kalp hastalığı riskini yükseltirler veya kilomikroneminin eşlik ettiği ağır bir hipertrigliseridemiye ve buna bağlı akut pankreatit riskine yol açarlar. İkincil hiperlipidemilerin nedenlerinden başlıcaları Tablo 44.5'te gösterilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **PRAVASTATİN Sodyum MÜSTAHZARLARI:**
   - Pravachol Tablet (Deva): 10 mg ve 20 mg pravastatin, her biri 20 tablet/kutu; 40 mg pravastatin, 30 tablet/kutu
2. **FLUVASTATİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Lescol Kapsül (Novartis): 40 mg fluvastatin, 28 kapsül/kutu
   - Lescol Kontrollü Salım Tableti (Novartis): 80 mg fluvastatin, 28 tablet/kutu
3. **SİMVASTATİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Zocor Film Tablet (MSD): 10 mg ve 20 mg simvastatin, 28 tablet/kutu
   - Zocor Forte Tablet (MSD): 40 mg, 28 tablet/kutu
   - Simvakol Film Tablet (Nobel): 80 mg simvastatin, 28 tablet/kutu
4. **ATORVASTATİN (kalsiyum) MÜSTAHZARLARI:**
   - Lipidor Film Tablet (Pfizer): 10 mg, 20 mg, 40 mg ve 80 mg atorvastatin, her biri 30 ve 90 tablet/kutu
   - Tarden Film Tablet (Abdi İbrahim): 10 mg, 20 mg ve 40 mg atorvastatin, her biri 30 ve 90 tablet/kutu
   - Ator Film Tablet (Sanovel): 10 mg, 20 mg, 40 mg ve 80 mg atorvastatin, her biri 30 ve 90 tablet/kutu
   - Colastin-L Film Tablet (Deva): 10 mg, 20 mg, 40 mg ve 80 mg atorvastatin, her biri 30 ve 90 tablet/kutu
   - Lipidra Film Tablet (Nobel): 10 mg, 20 mg, 40 mg ve 80 mg atorvastatin, her biri 30 ve 90 tablet/kutu

   A ml odipin/atorvastatin kombinasyonu:
   - Caduet Film Tablet (Pfizer): a ml odipin ve atrovastatin 5mg/10mg, 5mg/20mg, 10mg/10mg, 10mg/20mg içerir, her biri 30 tablet/kutu
5. **ROSUVASTATİN (kalsiyum) MÜSTAHZARLARI:**
   - Crestor Film Tablet (Astrazeneca): 10 mg rosuvastatin, 28 ve 90 tablet/kutu; 20 mg rosuvastatin, 28 ve 90 tablet/kutu; 40 mg rosuvastatin, 28 tablet/kutu
   - Colnar Film Tablet (Sanovel): 10 mg, 20 mg ve 40 mg rosuvastatin, her biri 28 ve 90 tablet/kutu
   - Stage Film Tablet (Abdi İbrahim): 10 mg, 20 mg ve 40 mg rosuvastatin, her biri 28 tablet/kutu
   - Ultrox Film Tablet (Nobel): 10 mg ve 20 mg rosuvastatin, her biri 28 ve 90 tablet/kutu; 40 mg rosuvastatin, 28 tablet/kutu
6. **GEMFIBROZİL MÜSTAHZARLARI:**
   - Lopid Film Tablet (Pfizer), 600 mg gemfibrozil, 30 ve 100 tablet/kutu
7. **FENOFİBRAT MÜSTAHZARLARI:**
   - Lipofen SR mikropellet kapsül (Nobel): 250 mg fenofibrat, 30 ve 90 kapsül/kutu
   - Lipanthyl 267M Kapsül (Abbott): 267 mg fenofibrat, 30 ve 90 kapsül/kutu
   - Selacip SR mikropellet kapsül (Abbott): 250 mg fenofibrat, 30 ve 90 kapsül/kutu
8. **NİKOTİNİK ASİD MÜSTAHZARLARI:**
   - Niconacid forte Tabletten ve Niconacid 500 retard Tabletten (Wander Pharma, Almanya): 500 mg'lık tablet ve yavaş-salıveren tablet. 50 ve 100 Tablet/kutu.
   - Niaspan Uzatılmış Salı ml ı Tablet (Abbott): 500 mg ve 1000 mg nikotinik asit, her biri 28 ve 98 tablet/kutu
   - Niascor E.R. Tablet (Koçak): 500 mg, 750 mg ve 1000 mg nikotinik asit, her biri 28 ve 98 tablet/kutu
9. **KOLESTİRAMİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Kolestran Toz (Sandoz): 4 g kolestarimin, 30x9g poşet/kutu
10. **PSYLLIUM MÜSTAHZARLARI:**
    - Psyllax (Saba): 6 g'lık saşe (poşetçik). 20 Saşe/kutu.
11. **OMEGA-3 YAĞ ASİDLERİ**
    - Marincap Yumuşak Kapsül (Koçak): 500 mg balıkyağı konsantratı ("fish oil") içeren kapsül. 60 kapsül/kutu.
    - Seven Seas Pulse Capsules (Abdi İbrahim): 500 mg'lık kapsül. 60 kapsül/kutu.
    - Omega-3 Yumuşak kapsül (Solgar) : 700 mg, 30 ve 60 kapsül/kutu
12. **EZETİMİB MÜSTAHZARLARI**
    - Ezetrol Tablet (Merck Sharp & Dohme): 10 mg'lık tablet. 28 tablet/kutu.
    - Wzetec Tablet (Mentis): 10 mg'lık tablet. 28 tablet/kutu.
    - Ezetec Tablet (Mentis): 10 mg ezetimib, 28 ve 84 tablet/kutu
    - Kolez Tablet (Biofarma): 10 mg ezetimib, 28 tablet/kutu
13. **EZETİMİB - SİMVASTATİN MÜSTAHZARLARI**
    - Inegy Tablet (MSD): ezetimib ve simvastatini 10mg/20mg ve 10mg/40mg oranında içerir, 28 tablet/kutu

45. Konu

ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR: ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR, ANTİTROMBOSİTİK İLAÇLAR VE TROMBOLİTİK İLAÇLAR

Giriş • Konunun Fizyolojik ve Fizyopatolojik Yönü • Trombosit Aktivasyonu, Adezyonu (yapışması) ve Agregasyonu (kümelenmesi) • Pıhtılaşma (koagülasyon) • Doğal Antikoagülan Mekanizmalar • Tromboz (trombus oluşması) • Pıhtının Erimesi (Fibrinoliz) • I. Antikoagülan İlaçlar • 1. Heparin • Düşük molekül ağırlıklı heparin türleri • Hirudin ve diğer heparin benzeri ilaçlar • 2. Oral Antikoagülanlar • Heparin ve Oral Antikoagülanların Klinik Farmakolojisi • II. Antitrombositik İlaçlar • 1. Aspirin • 2. Tiklopidin • 3. Trombosit Glikoprotein IIb/IIIa Reseptör Antagonistleri • 4. Dipiridamol • 5. Diğerleri • Antitrombositik İlaçların Klinik Farmakolojisi • III. Trombolitik (Fibrinolitik) İlaçlar • 1. Streptokinaz ve ürokinaz • 2. Alteplaz • Anistreplaz • Trombolitik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Müstahzar Örnekleri •

Arterlerin ve venlerin çeperinde ve içinden kan dolaşan yapay yüzeylerde (stentler, yapay damar greftleri ve yapay kalp kapakçığı) trombus (damar–içi pıhtı) oluşmasını ve gelişmesini inhibe eden ilaçlara (antikoagülanlar ve antitrombositikler gibi) ve oluşmuş pıhtıyı eriten ilaçlara (fibrinolitikler gibi) **antitrombotik ilaçlar** denilir. Patolojik olan trombus oluşumu ve fizyolojik olan kanama durması (hemostaz) olayları arasındaki yakın benzerlikten dolayı, bu ilaçların aşırı dozda verilmeleri veya etkinliklerini artıran ilaçlarla birlikte verilmeleri anormal spontan kanamalara (antihemostatik etkinliğe) neden olur; kazanılmış veya kalıtsal hemostaz bozuklukları olanlarda bu olasılık daha da artar. İyi bir antitrombotik ilacın **antitrombotik etkinlik/antihemostatik etkinlik** oranı yeterli derecede yüksek olmalıdır.

Antitrombotik ilaçların farmakolojik özelliklerinin ve özellikle etki mekanizmalarının akılcı bir şekilde ve yeterli derecede öğrenilebilmesi için hemostaz ve tromboz ile ilgili fizyolojik ve fizyopatolojik olayların iyi bilinmesi gerekir. Bu nedenle ilaçlardan önce konunun fizyolojik ve fizyopotalojik yönüne değinilmiştir.

KONUNUN FİZYOLOJİK VE FİZYOPATOLOJİK YÖNÜ

Hemostaz (kanamanın durması) ve tromboz (damar içinde pıhtı veya trombus oluşumu), oluş şekli bakımından birbirine yakından benzer; ancak ilki fizyolojik bir olaydır, ikincisi ise patolojik bir olaydır, başka bir deyişle yanlış yerde veya zamanda olan koagülasyondur.

Hemostaz, damar üzerindeki travma veya cerrahi girişimler sırasında damarın zedelenmesi veya kesilmesi sonucu endotel tabakasının bütünlüğünün bozulması ve kanın subendoteliyal bağ dokusu ile temasa gelmesi ile tetiklenir. Trombozun başlatılmasında da damar endotelinin zedelenmesi, disfonksiyonu veya bütünlüğünün bozulması (yırtılması) esastır.

Hemostaz olayında primer hemostaz ve sekonder hemostaz olarak iki komponent ayırt edilir. **Birincil (primer) hemostaz,** zedelenen damar çeperinde trombositlerin lokal aktivasyonu, yapışması ve agregasyonu sonucu **trombosit tıkacı** ("platelet plug") oluşumudur. Bu komponent endotelin zedelenmesini izleyen saniyeler içinde kısa zamanda meydana gelir; kapilerler, arteriyoller ve venüller gibi ufak damarlardan olan kanamanın durdurulmasında baş rolü oynar. **İkincil (sekonder) hemostaz** plazma koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile başlar ve bir dizi pıhtılaşma faktörünün belirli bir sıraya göre aktive edilmesi ile sürer ve fibrin oluşumu ile sonlanır; fibrin, primer hemostatik tıkacı pekiştirir ve damar çeperindeki defektin tekrar açılarak yeniden kanama oluşturmasını önler. Sekonder hemostaz daha büyük damarlardan olan kanamanın durdurulmasında önemli rol oynar. Bu ayırım gerçekte sanaldır ve primer ve sekonder hemostaz birbirine sıkıca kenetlenmiştir. Şöyle ki; aktive edilmiş trombositler, plazmanın lokal koagülasyonunu hızlandırırlar ve belirli koagülasyon faktörleri,başta trombin olmak üzere trombosit agregasyonunu stimüle ederler.

Trombosit aktivasyonu, adezyonu (yapışması) ve agregasyonu (kümelenmesi)

Trombositler, kemik iliğinde megakaryositlerin parçalara bölünmesi (fragmantasyonu) sonucu oluşan çekirdeksiz kan hücreleridir; aktive edilmedikleri zaman 2 μm çaplı bir disk şeklindedirler. Yapı özelliklerine, aktivasyonları sonucu meydana gelen biyokimyasal olaylara Kitabın 8. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bk. s.588–89). Ayrıca arter çeperinin yırtılması ile trombosit agregasyonu arasındaki olaylar zinciri aşağıda Antitrombositik İlaçlar bölümünde açıklanmıştır.

Trombosit aktivasyonunun; primer hemostaz yanında, unstable angina veya akut myokard infarktusu sırasında ve balon anjiyoplastisinden sonra **arteriyel trombus oluşumuna** ve **yapay yüzeyler** (yapay damar greftleri stentler ve kalp kapakçığı protezleri gibi) **üzerinde trombus oluşmasına** büyük katkısı vardır.

Pıhtılaşma (koagülasyon)

Pıhtılaşma; kanamanın durması (hemostaz) sırasında damar dışında ve tromboz sırasında damar içinde meydana gelir. Pıhtılaşma; trombositlerin aktive edilmesine ve onlar ile, çoğu plazmada bulunan pıhtılaşma faktörleri adlı özel proteinlerin etkileşmesine ve ayrıca pıhtılaşma faktörlerinin kendi aralarında belirli bir hiyerarşik düzene göre etkileşmelerine bağlı **kompleks bir olay zinciridir.** Hemostaz sırasında; zedelenen damar çeperinde, aktive edilen trombositler, yukarıda belirtildiği gibi **primer tıkacı** oluştururken, aynı zamanda plazma koagülasyon faktörlerini o bölgede aktive ederek lokal pıhtılaşma olayını başlatırlar.

Pıhtılaşma faktörlerinin **önemli bir bölümü (faktör II, VII, IX, X, XI, XII ve prekalikrein),** fonksiyonel bakımdan **serin proteazdırlar;** bunlar, pıhtılaşma dışında plazmada inaktif prekürsör yani zimojen şeklinde bulunurlar. Bu proteaz zimojenlerin molekülünün, C–ucundaki ak-

tif noktayı içeren yaklaşık 2000 amino asidlik kısmı tripsin molekülünün aynı kısmı ile homoloji gösterir. Faktör II (protrombin), VII, IX ve X'un N– ucuna yakın kısmında **9–12 tane glutamat rezidüsü** bulunur; bunlar karaciğerdeki biyosentezlerinin post–translasyonel basamağında ikinci bir karboksil grubu eklenmek suretiyle **gama–karboksiglutamat (Gla)** rezidüsüne dönüştürülürler. Bu dönüşme, sözkonusu rezidülerin Ca^{2+} bağlayabilmesi ve faktörün pıhtılaşma sırasında aktive edilebilmesi için gereklidir. Bunlar karaciğer hücresindeki sentezleri bakımından K vitaminine ve koagülasyon kaskadındaki etkileri bakımından Ca^{2+}'a bağımlıdırlar. Faktör II'nin aktivasyonu sonucu faktör IIa (**trombin**) oluşur.

Üç pıhtılaşma faktörü (faktör V, VIII ve doku faktörü), yukardakilerden farklı olarak **non–enzimatik protein kofaktörlerdir. Faktör V** plazmada serbest olarak ve ayrıca trombositler içinde bulunur; plazmada **faktör VIII,** damar endotelinde sentez edilip salgılanan von Willebrand faktörüne bağlanmış olarak bulunur. Trombin; faktör V ve VIII'i aktive ederek, onları aktif şekilleri olan faktör Va ve VIIIa'ya dönüştürür. Faktör Va, faktör Xa'nın ve faktör VIIIa, faktör IXa'nın proteolitik etkinliğini kofaktör şeklinde hareket ederek artırırlar. Diğer non–enzimatik faktör olan **doku faktörü**[1] (TF, tissue factor), plazmada bulunmaz; damar çeperinde kan ile temas etmeyen subendoteliyal hücrelerin membranı zedelendiğinde pıhtılaşmanın (tromboz veya hemostazın) **ilk tetikleyicisi** bu faktördür. En fazla, beyin, cilt, mukoza, aktive edilmiş damar endoteli ve damar adventisyasında bulunur. Doku faktörü; tetiklemeyi, VIIa'nın proteolitik etkinliğini potansiyalize ederek yapar. Patolojik durumlarda (infeksiyon gibi), **endotoksin, tümör nekroz faktörü ve İL–1** gibi uyaranlar monositlerin ve endotel hücrelerinin doku faktörü üretmesine neden olabilirler.

Yukarıdaki üç non–enzimatik faktör dışında, diğer bir non–enzimatik faktör daha vardır; bu plazmada bulunan **yüksek molekül ağırlıklı kininojendir** (bkz. 92. Konu). İn vivo durumda meydana gelen pıhtılaşmaya katkıda bulunmaz; in vitro tromboplastin zamanı testlerinde faktör XII'nin kofaktörü rolü oynayarak pıhtılaşmaya katkıda bulunur.

Pıhtılaşmanın başlatılması ve sürdürülmesi: Pıhtılaşma olayının başlatılması in vitro ve in vivo durumda farklılık gösterir; olay zincirinin başlangıçtan sonraki kısmı her iki durumda da aynıdır. Bu nedenle **pıhtılaşma kaskadında üç yolak** ayırt edilir: (i) in vitro (tüp içindeki) kanın pıhtılaşmasının başlangıcını teşkil eden **intrinsik yolak,** (ii) in vivo pıhtılaşmanın başlangıcını teşkil eden ekstrinsik yolak ve (iii) bunları izleyen **ortak yolak.** Bu olaylar zincirinin veya kaskadının her bir basamağında; bir proteaz zimojen (prekürsör enzim), molekülü içinde bir veya birkaç peptid bağının koparılması (yarılma) sonucu, aktif proteaza dönüşür. Her basamaktaki reaksiyon şu **5 öğenin etkileşmesi** ile olur: bir önceki basamakta oluşan aktif proteaz, basamağın proteaz zimojeni, non–enzimatik ko–faktör, Ca^{2+} iyonu ve düzenleyici yüzey (in vitro pıhtılaşmada fosfolipidlerin yüzeyi ve in vivo pıhtılaşmada trombositlerin yüzeyi). Ortak yolağın son basamağında oluşan **anahtar proteaz, trombin yani faktör IIa**'dır. (Majerus ve diğ. 1990).

(i) İntrinsik[2] yolak: *Temas faktörleri* denilen üç plazma proteininin yani prekalikrein (Fletcher faktörü), yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMW–K veya Fitzgerald faktörü) ve faktör XII (Hageman faktörü)'nün subendoteliyal kolajen üzerinde veya in vitro testlerde camın, kaolin partiküllerinin ve diğer yüzeylerin üzerinde kompleks yapması suretiyle başlatılır. Sonuçta faktör XII'nin bir kısmı, kimyasal yapısının değişmesi sonucu faktör XIIa (aktive edilmiş faktör XII) haline geçer. Faktör XIIa, aşağıdaki olayları tetikler:

$$\text{faktör XI} \xrightarrow{\text{XIIa}} \text{XIa}$$

$$\text{faktör IX} \xrightarrow{\text{XIa}} \text{IXa}$$

Faktör XIa, ayrıca, intrinsik yolaktaki faktör VII'yi de aktive eder ve plazminojeni plazmine dönüştürerek, koagülasyona ilave olarak fibrinolizi de başlatır.

Yukarıdaki şekilde oluşan faktör IXa; faktör X'u, **faktör Xa'ya çevirir:**

$$\text{faktör X} \longrightarrow \text{Xa}$$

Kaskad, bundan sonra ortak yolakla devam eder. Faktör XII ile onun XIIa'ya aktivasyonunda rol oynayan prekalikrein ve HMW–K hemostazın (in vivo pıhtılaşmanın) başlatılması için gerekli değildirler.

(ii) Ekstrinsik[2] (doku faktörüne bağımlı) yolak: Damarın zedelenmesi üzerine kanın, damar çeperindeki subendoteliyal hücrelerin membranından salıverilen bir lipoprotein olan **doku faktörüne** maruz kalması ile başlatılır. Bu faktör, **Ca^{2+} ve faktör VII** ile bir kompleks yapar. Sonuçta faktör VII aktive edilir (faktör VIIa oluşur). O da gene doku faktörünün yardımıyla **faktör X'u, faktör Xa'ya dönüştürür** (doku faktörü bu dönüşümün hızını yaklaşık 30.000 kez artırır). Doku faktörü ayrıca, **intrinsik yolakta rol oynayan faktör IX'un, IXa'ya aktivasyonuna da katkıda bulunur.** İntrinsik yolak üzerinden oluşan koagülasyon dakikalarca sürdüğü halde, ekstrinsik yolak üzerinden oluşan saniyelerle ölçülecek kadar kısa zamanda tamamlanır.

(iii) Ortak yolak: Pıhtılaşma yolağının ortak kısmında, **faktör Xa;** Ca^{2+}'un, faktör Va'nın ve trombosit kaynaklı fosfolipid miçellerinin yardımı ile **protrombin'i** (faktör II'yi), **trombin'e** (faktör IIa'ya) dönüştürür. Trombin, pıhtılaşma olayının göze görünen kısmı olan fibrinojen (faktör I)'in fibrine dönüşmesi olayını başlatır. **Fibrinojen,** farklı uzunlukta olan molekül zincirlerinden oluşan **dimerik** bir proteindir ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin pekçoğu gibi karaciğerde sentezlenir; fakat diğer faktörlerden farklı olarak aynı zamanda bir **akut faz proteinidir** ve infeksiyonlar dahil inflamasyon ve benzeri stres durumlarında sentezi ve plazma düzeyi strese bir reaksiyon olarak yükselir. Trombin, fibrinojeni önce **fibrin monomerlerine** (faktör Ia'lara) dönüştürür; böylece jel görünüşünde bir pıhtı oluşur. aPTZ ve PZ testlerinde "pıhtılaşma" bu basa-

1. Doku tromboplastini'nin aktif öğesidir.
2. Burada intrinsik ve ekstrinsik deyimleri yolağın yürümesi için gereken öğelerin tümünün plasma içinde (intrinsik) veya bir kısmının plazma dışında (ekstrinsik) (doku faktörü gibi) olduğunu gösterir.

makta biter. Jel içinde fibrin monomerleri birbirlerine kovalent–olmayan bağlarla bağlanmışlardır. Daha sonra bir transglutaminazın katalize etmesi ile, komşu fibrin monomerleri kovalent çapraz bağlarla polimerize olurlar; böylece suda çözünmeyen ve fibrinolizin ve diğer proteolitik enzimlere oldukça direnç gösteren **fibrin** oluşur.

Trombin'in, fibrin oluşumunu katalize etmesi dışında **üç fonksiyonu daha** vardır:

(i) faktör XIII'ün ve faktör VIII'in aktivasyonunu Ca^{2+} eşliğinde katalize eder, **(ii)** trombositleri aktive ederek tromboksan A_2, Ca^{2+}, ADP, von Willebrand faktörü, fibronektin, trombospondin gibi agresyon yapıcı maddelerin salıverilmesini artırır ve böylece onların agregasyonunu stimüle eder; trombin, **trombosit aktivasyonunun en önemli tetikleyicisidir** ve **(iii)** damar endotel hücrelerinin yüzeyindeki **trombomodulin** adlı bir reseptör proteine bağlandıktan sonra substrat özgüllüğü değişik ve doğal antikoagülan bir faktör olan protein C'yi aktive eder (protein Ca oluşturur). Trombin tarafmdan faktör XIII'ün aktive edilmesi fibrinin stabilizasyonunu artırır.

Eğer pıhtılaşmanın intrinsik yolağında bir defekt varsa koagülasyon testlerinden aPTZ uzar, fakat PZ normaldir. Ekstrinsik yolakta defekt varsa PZ uzamıştır. Bu değerlerin ikisinin birden uzaması, ortak yolaktaki defekti gösterir.

İn vitro pıhtılaşma testleri: Plazmanın pıhtılaşma fonksiyonunun yeterli olup olmadığını kestirmek için rutin olarak iki in vitro test kullanılır: **(i) Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ):** Kalsiyum şelatörü (disodyum EDTA veya sodyum sitrat gibi) bir madde ile pıhtılaşmaz hale getirilmiş kana; tüp içinde rekalsifiye ettikten sonra sefalin veya benzeri negatif yüklü fosfolipid ve partiküllü bir madde (kaolin gibi) ilave etmek suretiyle yapılır. aPTZ, koagülasyonun intrinsik yolağının ve faktör XII, HMW–K, prekalikrein, faktör XI, IX ve VIII'in yeterli olup olmadığını gösterir. **(ii) Protrombin zamanı (PZ):** Bir kalsiyum şelatörü ile pıhtılaşmaz hale getirilmiş kanın rekalsifikasyonundan sonra "tromboplastin" ilave edilerek yapılır. Tromboplastin, beyinden fizyolojik salinle ekstrakte edilmek suretiyle elde edilen bir standard reaktiftir ve aktif öğesi doku faktörü ve fosfolipidlerdir. Avrupa ülkelerinde insan beyninden ve A.B.D.'de tavşan beyninden hazırlanan tromboplastin kullanılır. Bu nedenle bu iki bölgede yapılan testlerin sonuçları farklıdır. PZ, ekstrinsik yani doku faktörüne bağımlı yolağın durumunu yansıtır. Her iki test de ortak yolağı yani faktör X'un aktivasyonundan sonraki basamakları değerlendirmeye yararlar.

Her iki testte de testin bitim noktası, gevşek pıhtı (jel) oluşmaya başlamasıdır. Klinikte **heparin dozunun ayarlanması** için aPTZ testi ve **oral antikoagülan dozunun ayarlanması** için PZ testi kullanılır.

Yukarıdaki iki test ve diğer bazı testler (trombin zamanı, fibrinojen miktar tayini,trombosit sayımı, kanama zamanı) klinikte hemostaz bozulmasının eşlik ettiği patolojik durumların tanısı ve izlenmesi için de kullanılırlar.

Doğal antikoagülan mekanizmalar

Kanda sadece pıhtılaşmaya yol açan faktör ve mekanizmalar değil; onları baskılayıp dengeleyen **antikoagülan mekanizmalar** da vardır. Bu sayede normal ve bütünlüğü bozulmamış damarlar içinde tromboz olmaz. Antikoagülan mekanizmalar, damar endotelinden kaynaklanan antikoagülan maddelere ve plazmada bulunan karaciğer kaynaklı antikoagülan faktörlere (proteinlere) bağımlıdır.

Endotelin salgıladığı **prostasiklin** (prostaglandin I_2) ve **nitrik oksid,** trombositlerin yapışmasını ve kümelenmesini (agregasyonu) önler. Endotel hücrelerinin lumene bakan yüzeyini kaplayan **heparan sülfat** adlı heparin–benzeri bir madde plazmada dolaşan antitrombin'in etkinliğini stimüle eder.

Plazmada bulunan antikoagülan faktörlerin başlıcaları **antitrombin III (A III), protein C ve lipoproteine–eşlik eden koagülasyon inhibitörü** (lipoprotein–associated coagulation factor, LACF)'dir. **A III,** 58.000 dalton molekül ağırlıklı lineer bir glikoprotein'dir. A III; trombin, faktör Xa, IXa ve XIIa ve kalikrein gibi intrinsik ve ortak yolağa katılan pıhtılaşma faktörlerini inaktive eder. A III tarafından trombin'in ve faktör Xa'mn hızlı bir şekilde inaktivasyonu için **heparin** gereklidir. İnhibisyon; yukarıda sayılan faktörlerin (proteazların), A III'ün aktif noktasına bağlanmaları sonucu onunla inaktif kompleks yapmaları suretiyle meydana gelir. **Protein C,** pıhtılaşma faktörlerine yapıca benzeyen ve sentezi için K vitaminine–bağımlı olan bir serin proteaz zimojendir; onlar gibi N–ucuna yakın kısmında gama karboksiglutamik asid (Gla) rezidüleri içerir. Kofaktörü, gene K vitaminine–bağımlı olan bir protein olan **protein S'dir.** Bir endotel hücresi membran reseptörü olan **trombomodulin'**in aracılığı ile ve Ca^{2+}'un katkısıyla protein C, trombin tarafından aktive edilir yani protein Ca'ya dönüştürülür.

Protein Ca (aktive edilmiş protein C), Ca^{2+}'un ve fosfolipidlerin eşliğinde, kofaktör Va ve faktör VIIIa'yı yıkarak inaktive eder; böylece faktör X ve protrombin'in aktivasyonunu yavaşlatır. Ayrıca **fibrinolizi** stimüle eder. Herediter protein C eksikliği defekti bulunan heterozigotlarda venöz tromboz riskinin arttığı bulunmuştur. Bu anomali bakımından 5422 sağlıklı kan donöründe yapılan bir incelemede 79 deneğin heterozigotluk (defekt) gösterdiği bulunmuştur (Allaart ve diğ., 1993). İnsan plazmasından hazırlanan protein C konsantratı, herediter (doğumsal) protein C eksikliği tedavisi için preparat olarak pazarlanmıştır.

Diğer bir antikoagülan faktör olan **lipoproteine–eşlik eden koagülasyon inhibitörü,** plazmanın lipoprotein fraksiyonu içinde bulunur; faktör Xa'yı ve faktör VIII'in aktivasyonunu inhibe ederek antikoagülan etkinlik oluşturur.

Tromboz (trombus oluşması)

Damar içinde **tromboz** eğiliminin belirmesinde veya trombozun meydana gelmesinde, damar çeperinin durumu yanında, trombositlerin aktivasyonu, pıhtılaşma faktörleri ve bazı reolojik faktörler rol oynar. Trombusun oluşumu, daha önce belirtildiği gibi, hemostaz (kanamanın durması) olayına benzer, ancak damar içinde olur. **Trombusun bileşimini belirleyen faktör,** onun oluştuğu yerdeki kan akımının niteliğidir. Bu nedenle venlerde ve arterlerde oluşan trombuslar arasında, oluşma mekanizması, bileşim ve diğer nitelikler bakımından **önemli farklar** vardır; bu farklar nedeniyle tedavi yaklaşımı da bu iki tür trombusa veya tromboza karşı fark gösterir. **Venöz trombus,** kan akımının yavaş olduğu veya primer hastalık nedeniyle daha da

yavaşladığı büyük ven dallarının çeperinde, esas olarak pıhtılaşma proteinlerinin aktivasyonuna bağlı olarak gelişir. Bu olayda trombositlerin katkısı az önemlidir ve damar çeperi çoğu kez normaldir. Venöz trombusta; fibrinden zengin bir ağ içinde, kan hücreleri kandaki oranlarına uyan miktarda hapsedilmişlerdir. Bu nedenle venöz trombus bol eritrosit içerir ve kırmızıdır; *kırmızı trombus* diye adlandırılır. Venöz trombusun çepere yapışan kafa kısmından başka, lumen içinde sallanan kuyruk kısmı vardır; bu kısım kolayca koparak akciğere taşınır ve orada embolus (emboli) yapar. Kalp boşluklarının çeperinde oluşan trombuslar venöz tiptekine benzer. **Arteriyel trombus** (diğer adıyla *beyaz trombus*) oluşmasında, endotel disfonksiyonu gelişmesi ve arter çeperinin ateroskleroza bağlı lezyonlar (ateroskleroz plağının yırtılması ile ülser oluşması gibi) tarafından bozulmuş olması kuraldır ve olayın primer nedeni trombosit–doku etkileşmesine bağlı olarak trombositlerin aktivasyonudur. Arteriyel trombus, **trombositlerden zengin ve fibrinden** fakirdir. Arteriyel trombus, **(i)** ya bulunduğu segmentte kan akımını kısmen veya tamamen tıkayarak, **(ii)** ya da arter içindeki hızlı kan akımının sürtünme kuvvetiyle kopardığı trombus parçalarının (embolusların) ilerideki bir arter dalını tıkaması sonucu kalıcı veya geçici lokal iskemiye neden olur. Aterosklerozlu hastalarda, koroner arterlerde yerleşmiş aterom plağının yırtılması sonucu orada oluşan trombus, duruma göre stabil–olmayan angina'ya ve myokard infarktusuna yol açar. Emboli yapma, aterosklerozlu hastalarda serebral arterlerde oluşan trombuslarda sık görülür, bunlardan kopan emboluslar ya geçici iskemik nöbetlere (geçici monooküler körlük yani amaurosis fugax dahil) veya kalıcı bir nörolojik durum olan inmeye neden olur.

Belirli klinik durumlarda tromboza ve embolizme (emboli oluşmasına) eğilim vardır,ancak bunların çoğunda hemostaz mekanizmalarında bir bozukluk saptanmamıştır. **Pretrombotik durumlar** denilen ve rekurrent (nükseden) **tromboz ve embolizme yol açan bu durumlar** şunlardır: (i) cerrahi girişimden sonra hastanın immobilizasyonu (özellikle ortopedik girişimlerden sonra), (ii) kronik konjestif kalp yetmezliği, (iii) aterosklerotik kalp hastalıkları, (iv) neoplastik hastalıklar ve (v) gebelik.

Pıhtının erimesi (fibrinoliz)

Bu konuya fibrinolitik (trombolitik) ilaçlarla ilgili bölümde değinilmiştir (bkz. s. 531).

I. Antikoagülan İlaçlar

Antikoagülan faktör etkinliğini artırarak ve pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini veya sentezini bozarak pıhtılaşma olayını inhibe eden ve böylece kanın koagülasyon yeteneğini azaltan ilaçlardır. Özellikle venöz trombusların oluşmasını önlerler. Arteriyel tromboza karşı etkinlikleri görece zayıftır.

Antikoagülan ilaçlar etki mekanizmalarındaki farka göre **ikiye ayrılırlar: 1. Heparin:** Antitrombin III etkinliğini artırarak ve bazı pıhtılaşma faktörlerini inaktive ederek dolaysız etki yapar. **2. Oral antikoagülanlar:** Karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak yapılan plazma faktörlerinin (protrombin, faktör VII, IX ve faktör X) sentezinin esas olarak son basamağını bozarak dolaylı etki yaparlar.

1. HEPARİN

Mezbahalarda eti için kesilen sığırların akciğerlerinden ve domuzların ince barsak mukozasından ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilen, lineer zincir yapısında kompleks bir sülfatlanmış polisakkarid ve özel bir terimle **glukozaminoglikan**dır. Hayvanlar aleminde mast hücreleri ve bazofil lökositlerin içindeki salgı granüllerinde bir proteine kovalent bağlanmış olarak bulunur; bu kompleksin fonksiyonel önemi belli değildir ve sistemik mastositozis'li hastalar hariç plazmada farkedilebilir bir miktarda bulunmaz. Mast hücrelerinin salgıladığı heparin, ilaç olarak kullanılanlara göre daha büyük moleküllüdür (60.000–100.000 dalton). Vücutta heparin benzeri başka glukozaminoglikanlar bulunur; bunlar çeşitli hücrelerin dış yüzüne ve mezenşimal dokuların matriksine yerleşmiş olan heparan sülfat ve dermatan sülfattır. Bu maddeler doğal olarak antikoagülan etkinlik göstermezler, fakat böyle bir potansiyele sahiptirler.

İlaç olarak hazırlanan heparin, ekstraksiyon sırasında glukozaminoglikan zincirlerinin kırılmaları sonucu oluşan 5.000 ile 30.000 dalton arasında değişen (ortalama 12.000 kadar) heparin fragmentlerinin heterojen bir karışımıdır. Heparin fragmentleri içinde bulunan modifiye monosakkaridler şunlardır: (i) N–asetilglukozamin 6–0–sülfat, (ii) N–sülfatlanmış glukozamin 3,6–0–disülfat ve 6–0–sülfat, (iii) glüküronik asid ve (iv) idüronik asid 2–0–sülfat. Bu öğeler heparin molekülünde belirli bir kalıba göre sıralanmışlar ve kendi aralarında glikozid tipi bağlar (–0–) ile birleşmişlerdir. Molekülünde sülfat gruplarının yoğun olarak bulunuşu nedeniyle, heparin güçlü bir anyonik maddedir ve vücutta oluşan en asidik madde olarak nitelendirilebilir. Bu özelliğinden dolayı heparin katyonik nitelikteki ilaçlarla veya protein ve diğer doğal maddelerle kolayca birleşip kompleks yapabilir. Vücutta heparan sülfat ve dermatan sülfattan başka yapıca heparine benzeyen kondroitinler ve heparitinler gibi, çok sayıda sülfat grupları içeren heparinoid polisakkaridler de bulunur.

Heparin preparatlarının etkinliği, elde edildiği kaynağa ve karışımda bulunan öğelerin molekül ağırlığına göre değişiklik gösterir. Sığır akciğeri kaynaklı heparini nötralize etmek için, köpek barsağı kaynaklı heparin için gerekenden daha çok protamin gerekir; bunun nedeni sığır kaynaklı olanın, heparin yanında, kondroitin gibi protamini bağlayan, fakat antikoagülan olmayan "bulaşık" madde içermesidir.

Antikoagülan etki mekanizması ve özellikleri: Heparin'in antikoagülan etkisi hem in vivo, hem de in vitro koşullarda oluşur ve hemen ortaya çıkar. Bu etki esas olarak heparin'in, inaktif durumda bulunan ve karaciğer K vitaminine bağımlı olarak sentez edilen bir α_2–globulin olan **antitrombin III'ü (A III,** bkz. başlangıç kısmı**) aktif duruma getirmesi**ne dayanır. A III'e **heparin ko–faktörü** adı da verilir. Plazmada 18–30 mg/dL konsantrasyonunda bulunur ve yarılanma ömrü 24–36 saattir. A III; moleküllerinin enzimatik aktif merkezinde reaktif serin rezidüsü bulunan, aktive edilmiş bütün enzimatik (proteaz) pıhtılaşma faktörlerini (trombin, faktör XIIa, XIa, Xa, IXa ve kalikrein gibi) inhibe eder; faktör VIIa'yı pek etkilemez. Heparin'in antikoagülan **etkisine en fazla katkıda bulunan, trombin ve faktör Xa'nın inhibisyonu**dur.

Heparin aktive ettiği A III aracılığı ile, trombin'in fibrinojen üzerindeki etkisini hem doğrudan doğruya ve hem de aktif trombin oluşmasını azaltarak inhibe eder; sonuçta

fibrinojenin fibrine dönüşmesi heparin tarafından engellenmiş olur.

Heparin'in egemen antikoagülan etkisi tarafından maske edilmiş zayıf koagülan bir etkisi de vardır. Şöyle ki heparin seyrek de olsa, **paradoksik tromboz** yapar ve bu etki, fraksiyonlanmamış heparinde, düşük molekül ağırlıklı olana göre daha belirgindir. Bu beklenmeyen etkinliğin **iki nedeni** Kitabın 11. Baskısında açıklanmıştır (bkz. s.491).

Heparin, fizikokimyasal özelliği ve damar endotelinde fazla oranda birikmesi nedeniyle, damar çeperine güçlü bir elektronegatif yük bindirir. Bu da heparin'in damar endoteli üzerinde pıhtı oluşmasını engellemesine katkıda bulunur. Heparin, antitrombin ile birlikte trombositlerin agregasyonunu önleyebilir. Bu özelliği de onun antikoagülan etkisine ikincil bir katkı yapar.

Düşük veya çok-düşük dozda uygulanan heparin'in kan pıhtılaşma zamanında belirgin bir uzama yapmadan antitrombotik etki oluşturabildiği gösterilmiştir. Bu durumun nedeni henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Küçük dozda verilen heparin'in belirgin bir antikoagülan etki yapmaksızın, aktive edilmiş faktör X'u inhibe edebildiği bilinmektedir. Bu doz düzeyinde uygulanan heparin'in postoperatif dönemde trombositlerin yapışkanlığında meydana gelen artmayı önlediği ve bunun olasılıkla **lipoprotein lipaz'ın aktivasyonu** ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Sözkonusu iki etkinin, belirgin bir antikoagülan etki yapmayan dozlarda uygulanan heparin'in tromboza karşı koruma yapmasında katkısı olabilir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin türleri (DMAH): DMAH'ler standart heparinin yararlılığını artırmak ve sakıncalarını azaltmak amacıyla 1980'lerde onun depolimerizasyonu suretiyle yapılmıştır. DMAH'ler, standart (fraksiyonlanmamış) heparin içindeki polisakkarid moleküllerinin depolimerilasyon yöntemleriyle parçalanması sonucu veya standart heparinin fraksiyonlanması suretiyle oluşturulan **kısa fragmentlerin** (molekül ağırlığı 5000-8000 dalton veya daha az) **bir karışımıdır.**

Düşük molekül ağırlıklı heparin fraksiyonu, damar endotelinden daha az lipoprotein lipaz salıverir. Bu fraksiyon, A III tarafından faktör XIIa, faktör Xa ve kalikrein'in inhibe edilmesini potansiyalize eder, fakat faktör IXa ve XIa'mn inhibe edilmesini değiştiremez. Bu duruma göre düşük molekül ağırlıklı heparin fraksiyonu koagülasyon kaskadının başlangıç basamaklarındaki serin proteazların (pıhtılaşma faktörlerinin) inaktivasyonunu potansiyalize eder, daha ileri basamaklardaki faktörlere dokunmaz. Bu nedenle sözkonusu fraksiyonun, **pıhtılaşma zamanını çok az değiştirerek ve olasılıkla kanamaya neden olmaksızın,** trombus oluşumunu önlemesi mümkündür. Bu durum DMAH'lere, heparine kıyasla üstünlük sağlar.

Heparin üreten ilaç firmalarınca yapılmış halen sekiz tür DMAH preparatı vardır, bunların ortalama molekül ağırlığı 4000 ile 6500 arasında değişir. Bunlar, **dalteparin, enoksaparin, nadroparin, parnaparin, tinzaparin, bemiparin, reviparin** ve **sertoparin**dir. Bunlardan son üçü dışında hepsi Türkiye'de pazarlanmıştır. DMAH'lerin antifaktör Xa etkinlikleri güçlü ve anti-faktör IIa (yani antitrombin) etkinlikleri daha düşüktür. **Anti-faktör Xa/anti-faktör IIa etkinlik oranı,** standart (bayağı) heparin preparatında tanım gereği 1:1 olduğu halde, DMAH'lerde 4:1 ile 2:1 arasında değişir. Bu oran nadroparin'de 3.2:1'dir.

Söz konusu iki parametre üzerindeki **etkinlik farkının başlıca nedenleri: (i)** bayağı heparinin **AT III–trombin kompleksi**nde hem AT III'e ve hem de trombine bağlanması ve böylece AT III'ün trombini inhibe etmesini hızlandırması, buna karşılık DMAH'lerin kısa zincirli oluşları nedeniyle sadece ATIII'e bağlanıp kompleksin trombin kısmına bağlanmamaları ve sonuç olarak, AT III'ün trombini inhibe etmesini hızlandıramamaları ve **(ii)** trombosit yüzeyine bağlanmış faktör Xa moleküllerinin bayağı heparinle inhibisyona dirençli olmalarına karşılık, DMAH'lerle inhibisyona dirençli olmamalarıdır.

Heparin dozunun titre edilmesi (izlenmesi): Kanda heparin'in etkinliği, tam kanın **aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı** (aPTZ, aPT süresi) ve **aktive edilmiş koagülasyon zamanı** (aKZ) testi ile değerlendirilir. aPTZ testi, daha duyarlı ve ucuzdur; daha tutarlı bir izlemeye olanak verir. Bu nedenle heparin etkinliğinin izlenmesinde rutin olarak bu test kullanılır. aPTZ'nin normal değeri 24–36 saniye kadardır; heparin tedavisi sırasında bu sürenin 1.5–2.5 misli uzaması amaçlanır. Normalde aKZ, 80–130 saniyedir; kural olarak bu zamanın 2–2.5 katına çıkması heparin dozlamının yeterli olduğunu gösterir. aKZ testi, aPTZ testi kadar fazla kullanılmaz.

Bu testlerle ve oral antikoagülanlarla ilgili **protrombin zamanı testi** ile hangi pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğindeki azalmanın ölçüldüğü aşağıda belirtilmiştir:

Test	Etkinliği ölçülen faktörler	Normal değer	Etkinliği izlenen ilaç
Aktive edilmiş koagülasyon zamanı (aKZ)	Faktör VII dışında kalan faktörler	80–130 san	Heparin
Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ)	Faktör VII dışında kalan faktörler	24–36 san	Heparin ve oral antikoagülanlar
Protrombin zamanı (PZ)	Faktör II, V, VII ve X	11–12 san	Oral antikoagülanlar
Anti-Xa testi	Xa	Test broşürüne bkz.	Düşük molekül ağırlıklı heparinler

Koagülasyon zamanı testi aktive edilmemiş tam kanla da yapılabilir (Lee–White testinde olduğu gibi); bu takdirde pıhtılaşma yavaş gelişir ve normal pıhtılaşma zamanı 5–15 dakika kadardır ve heparin tedavisi ile 2–2.5 katına çıkartılması öngörülür. Bu şekilde yapılan testin sakıncası uzun zaman alması, değişkenliğinin fazla olması ve aynı hastada bile tekrarlanabilirliğinin (reproducibility) düşük olmasıdır.

Diğer etkiler: Doğal heparin'in dokularda çok sayıda biyolojik etkilerinin bulunduğu ve antikoagülan etkinin bunlardan sadece biri olduğu sanılmaktadır. Heparin dokuda kompleman sistemlerini, çeşitli toksinleri ve hormonları bloke edebilmektedir. Antijen–antikor reaksiyonunda rol oynayan bazı öğeleri bloke etmesinin, heparin'in insanda görece az alerjik reaksiyon yapmasının nedenini oluşturduğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Heparin bazı hücreleri (T ve B lenfositleri ve osteoblastlar gibi) inhibe eder.

Antikoagülan etki yapmayan dozlarda (2 mg i.v. gibi) uygulandığında bile, heparin, damar endotelinden, karaciğerden ve yağ dokusundan **lipoprotein lipaz** enziminin dolaşıma salıverilmesine neden olur. Yağdan zengin besin yedikten sonra insanda plazmada oluşan bulanıklık, heparin injekte edildiğinde berraklaşır. **Lipidemiyi berraklaştırıcı etki,** kilomikronların adı geçen enzim tarafından parçalanmasına bağlıdır; sonuçta plazmanın serbest yağ asidi konsantrasyonu yükselir. Bunun hiperlipidemilerin tedavisi yönünden pratik bir önemi yoktur. Bu etki tüp içindeki kana heparin ilave edildiğinde oluşmaz.

Heparin **trombositlerin agregasyonunu**, yukarıda belirtildiği gibi, koşullara göre azaltabilir veya artırabilir. Agregasyon azalması, hemorajik etkinliği artırır. Yüksek molekül ağırlıklı heparin molekülü–antitrombin kompleksi, trombositlere kolayca bağlanır ve trombosit fonksiyonunu (agregasyonunu) inhibe eder. Düşük molekül ağırlıklı heparin ise böyle bir üçlü bağlanmaya elverişli olmadığı için trombosit fonksiyonunu daha az inhibe eder; onun için hemoraji yapma potansiyeli daha düşüktür.

Heparin ünitesi: Heparin'in çeşitli büyüklükteki polisakkaridlerin karışımından ibaret olması ve bu karışımı oluşturan öğelerin antikoagülan etkinliğinin farklılık göstermesi nedeniyle, farmasötik müstahzarlar içindeki heparin etkinliği biyolojik ünite ile belirlenir. Bir heparin ünitesi, 0°C'de 1 ml kedi kanının pıhtılaşmasını 24 saat önleyen heparin miktarıdır. Birleşik Devletler Farmakopesi (USP) ünitesi 1 ml sitratlanmış koyun plazmasını % 1'lik kalsiyum klorür solüsyonu katılmasından sonra bir saat boyunca pıhtılaşmaktan alıkoyan miktar olarak tanımlanır. Uluslararası heparin standardının 1 mg'ı 130 ünitedir. Standart müstahzarları yapmak için heparinin sodyum veya kalsiyum tuzu kullanılır ve bunun 1 mg'ı 100–130 ünite etkinlik gösterir. Müstahzarlarında 1 ml'de 5000 ünite heparin bulunur. USP ünitesi, Avrupa ülkelerinde kullanılan uluslararası üniteye göre yaklaşık % 10 daha güçlü etkinlik gösterir.

DMAH'lerin etkinliği heparin ünitesi ile değil, **anti–Xa (AXa) ünitesi ile ölçülür.**

Farmakokinetiği: Heparin sindirim kanalından absorbe edilmez. Sadece parenteral yoldan kullanılır. Hemen başlayan antikoagülasyon sağlamak için i.v. verilir. Cilt altına injekte edildiğinde, aynı dozun i.v. verilmesine göre etkisi daha az olabilir ve terapötik düzeye 12–24 saatten önce erişilemiyebilir. Ciltaltına uygulama profilaksi için kullanılabilir.

Heparin dolaşan kandan hızlı bir şekilde damar endotel hücrelerine ve retikülоendoteliyal sistem hücrelerine geçer. Damar endotelindeki konsantrasyonu plazmadakinin 100 katına kadar çıkabilir. Plazmadaki yarılanma ömrü doyurulabilir kinetik gösterir ve doza–bağımlıdır; dozuna göre 1/2 ile 3 saat arasında değişir. İnsanda heparin'in dolaşan kandan kaybolmasından sorumlu belirli bir enzimatik mekanizma gösterilmemiştir. Böbreklerden de belirgin bir ölçüde itrah edilmez. Eliminasyonu yukarıda sayılan hücreler tarafından alınması suretiyle olur. Gebenin dolaşımından fötal dolaşıma geçmez. Bu nedenle gebelerde mutlaka antikoagülan kullanılması gereken durumlarda heparin, plasentayı geçen ve teratojenez yapan oral antikoagülanlara tercih edilir.

Preparatlar ve uygulama şekilleri

Heparin preparatları: Halen tıpta kullanılan heparin müstahzarı üç tür heparin preparatından biri ile hazırlanmışlardır:

(i) Heparin sodium: Eskiden beri kullanılan ve sığır akciğerinden ve domuz barsak mukozasından çıkarılan bayağı heparindir.

(ii) Heparin kalsiyum: Domuz barsağı mukozasından çıkarılan heparin'in kalsiyum tuzudur. Bazı ülkelerde tromboembolizm profilaksisinde kullanılan düşük–doz uygulama için tercih edilir. Heparin sodyuma göre, injeksiyon yerinde daha seyrek lokal hematoma neden olduğu bildirilmiştir.

(iii) Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH): Temel özelliklerine yukarıda değinilmiştir. Antitrombin etkileri düşük, fakat **anti–faktör Xa etkinlikleri** buna göre daha güçlüdür. aPTZ'yi uzatma yetenekleri düşüktür. Bu nedenle dozunun titre edilmesi için klinikte genellikle aPTZ değil, **anti–Xa aktivite testi** kullanılır.

DMAH'in klinik bakımdan **üstünlükleri şunlardır:**

(a) Antitrombotik etkinlikleri, fraksiyonlanmamış bayağı heparinlerinkine (heparin sodyum ve kalsiyum) yaklaşık olarak eşit derecede olduğu halde, **antihemostatik (kanama yapıcı) etkinlikleri onunkine göre azaltılmıştır;** bu olayda antitrombin etkinliklerinin daha düşük olması ve von Willebrand faktör (vWF) ile kompleks yapma eğilimlerinin düşük olması rol oynar. Bayağı heparin vWF'ye yüksek afinite gösterir ve ona fazla bağlanır; vWF–heparin kompleksi, vWF'ye–bağımlı trombosit fonksiyonlarını inhibe eder ve mikrovasküler kanama eğilimini artırır. Standart profilaktik uygulama sırasında DMAH kullanıldığında **izleme testlerine gerek yoktur.**

(b) Ciltaltından veya i.v. verildiğinde **DMAH'lerin biyoyararlanımı,** bayağı heparininkinden yüksektir. Şu anlamda ki: DMAH'lerin plazmadaki serbest (aktif) fraksiyonlarının konsantrasyonu daha yüksektir ve plazmada daha uzun süre kalırlar. Bunun **nedenleri** şunlardır: (i) bayağı heparin molekülleri plazma proteinlerine çok daha fazla afinite gösterirler ve daha yüksek oranda bağlanırlar ve (ii) bayağı heparin molekülleri endotel hücrelerine ve makrofajlara daha fazla bağlandıklarından onların bu hücrelerde yıkılmaları, DMAH'lere göre daha hızlı olur. Bu nedenle DMAH'lerin klerensi bayağı heparinin klerensine göre daha düşük ve eliminasyon yarılanma ömrü, bayağı heparine göre 2–4 kez daha uzundur. Bunun sonucu olarak DMAH'ler çok daha uzun etkilidir ve **ciltaltına günde bir kez injeksiyonları,** postoperatif tromboz profilaksisi için günde 2 veya 3 kez injekte edilen bayağı heparin kadar etkili bulunmuştur.

(c) Trombositopeni yapma riskleri heparine göre daha azdır.

Bu üstünlüklerine karşılık önemli bir sorun, i.v. infüzyonla verilen heparinin aşırı dozu sonucu kanama meydana geldiğinde infüzyonun kesilmesi ile heparin etkisi kısa zamanda ortadan kalktığı halde DMAH'ler sadece ciltaltına injekte edildikleri ve etkileri uzun sürdüğü için onlarla böyle bir olanak yoktur. Bu nedenle kanama riski yüksek hastalarda heparin infüzyonu, DMAH injeksiyonuna tercih edilir. Ayrıca kanama halinde antidot olarak kullanılan protamin sülfat heparinin etkisini tamamiyle nötralize edebildiği halde DMAH'lerin etkisini kısmen nötralize eder.

Uygulama şekilleri: Derin ven trombozu (DVT) ve ona bağlı akciğer embolizmi ile benzeri **tromboembolik olayların tedavisi için** genelde, **heparin,** DMAH'lere tercih edilir. Bu durumlarda heparin başlangıçta 5000 ünitelik yükleme dozunda (ağır olgularda 10000 ünite) i.v. injeksiyonla verilir, ardından hemen 15-25 ünite/kg/saat hızında sürekli i.v. infüzyona başlanır ve infüzyon istenilen sürece devam ettirilir. Olanak varsa infüzyon, infüzyon pompası ile yapılır. Alternatif bir yöntem heparinin 12 saatte bir 15.000 ünite dozunda ciltaltına (s.k., subkütan) injekte edilmesidir **(s.k. intermitent uygulama).** Tedavi sırasında 24 saatte bir veya daha sık aPTZ testi ile kanın koagülabilitesi izlenir.

Tedavi için DMAH'ler de kullanılabilir. Bunlar 24 saatte bir s.k. injeksiyonla uygulanır; dozları DMAH'nin türüne göre biraz değişir, ürünün prospektüsüne bakılmalıdır. Örneğin dalteparin derin ven trombozu ve akciğer embolizminin tedavisinde 24 saatte bir hastanın vücut ağırlığına göre 7500-15000 ünite arasında değişen bir dozda (83 kg'ın üstündekilerde 18000 ünite) s.k. injekte edilerek kullanılır. DMAH'lerle laboratuvar testi ile izlemeye genellikle gerek yoktur.

Yüksek riskli hastalarda (obezler, DVT veya akciğer embolizmi öyküsü, 40'ını geçmiş hastalar, malign tümörlüler, trombofilik hastalıkları olanlar, uzun ve karmaşık ameliyatlar gibi), ameliyat-sonrası DVT'ye karşı (özellikle büyük ortopedik ameliyatlarda) **profilaksi için DMAH'ler,** standart heparine tercih edilir. DMAH'ler profilaksi için tedavi için kullanılandan daha düşük dozda s.k. injeksiyonla uygulanırlar. İlk doz ameliyattan 1-2 saat önce verilir, ameliyattan sonra 24 saatte bir ve yüksek riskli hastalarda 8-12 saatte bir injekte edilirler. **Süre** genellikle 7 gün veya hasta ayağa kaldırılana kadardır. Bir kezlik doz ilaca göre biraz değişir; örneğin dalterapirinin bir kezlik dozu genellikle 2500 ünitedir. Profilaksi için **standart heparin** kullanılacaksa, ameliyattan 2 saat önce ve sonra 8-12 saatte bir 5000 ünite s.k. uygulanabilir.

Ağır tromboembolik olayların tedavisinde heparin tedavisine ek olarak heparine başlanırken, varfarine de (oral antikoagülan) başlanır. Heparin tedavisine en az 5 gün devam edilir. Varfarine İNR, peşpeşe 2 gün öngörülen aralıkta olana kadar devam edilir. Varfarinin dozunun etkinliği protrombin zamanı testi ile izlenir. Heparin, protrombin zamanı testini bozabildiği için testte kullanılacak kan numunesi heparin injeksiyonundan hemen önce alınmalıdır.

Heparinle tedavi ve profilaksi için yukarıda belirtilen s.k. intermitent uygulama yerine **intravenöz intermitent uygulama** da kullanılabilir, fakat tavsiye edilmez. Bu uygulamada erişkinlere başlangıçta i.v. 5.000 ünite heparin injekte edilir, sonra 4 saatte bir 5.000–10.000 ünite injekte edilir. Dissemine intravasküler koagülasyonda uygulanan bir yöntem, erişkinlerde 50 ünite/kg, çocuklarda 25 ünite/kg heparin'in 6 saatte bir injekte edilmesidir. Her injeksiyondan en erken bir saat önce kan numunesi alınarak test yapılmalı ve aşırı doz önlenmelidir. Bu uygulamaya **doz ayarlamalı** (dose-adjusted) **heparin uygulaması** adı verilir.

Çok-düşük-doz heparin uygulanmasının da (ilerdeki sayfalarda açıklandığı gibi), postoperatif venöz tromboembolizme karşı önleyici değerinin bulunduğu saptanmıştır.

Kullanıldığı yerler: İleride klinik farmakoloji ile ilgili kısımda ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Heparin rezistansı: Seyrek olarak, bazı hastalar heparine karşı başlangıçtan itibaren rezistans gösterirler; bunlarda günde 50.000 ünite gibi çok yüksek dozlarda ancak yeterli bir etki elde edilebilir. Heparin rezistansının **başlıca tipleri** şunlardır: (i) Faktör VIII düzeyinin doğal olarak yüksekliğine bağlı rezistans: Bu özelliği olan hastalarda aPTZ ilaçtan önce, normal bireylerdekine göre çok kısadır. (ii) Heparin klerensinin hızlanması: Masif akciğer embolizmi sırasında görülebilen bir durumdur. (iii) Antitrombin eksikliği: Bunun kalıtsal şeklinde A III düzeyi fazla azalmamıştır (düzey normalin % 40–60'ı kadardır) ve heparine cevap azalmamıştır. Oysaki nefrotik sendrom, siroz ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi hastalıklarda plazma A III konsantrasyonu normalin % 25'inin altına inmiştir ve kazanılmış bir heparin rezistansı gelişir; ancak yüksek doz heparine yanıt verir.

Yan tesirleri: Heparin'in en önemli yan tesiri aşırı dozda verildiğinde çeşitli yerlerde **spontan kanama** meydana getirmesidir. Mutad dozlarda kullanıldığında da purpura, ekimoz, melana, hematüri ve diğer şekillerde kanama oluşturur. Aşırı dozda, beyin kanaması yaptığı, ameliyat yarasından veya cilt ya da mukoza üzerindeki diğer çeşit yaralardan kanamaya neden olduğu bildirilmiştir. Hematüri, erken ortaya çıkan bir belirtidir; heparin verilen hastada pıhtılaşma zamanı kontrol altında tutulurken bir yandan da idrarın hematüri yönünden kontrolu tavsiye edilir. DMAH verilenlerde kanama riski azdır. Heparin, ciltaltına injeksiyon yerinde bazen, cilt grefti gerektirecek kadar ciddi nekroz yapabilir. Yüksek dozda (2.000 Ü/gün<) uzun süre heparin uygulanması osteoporoza neden olur; bu durum, D vitamininin, aktif 1,25–dihidroksi türevine dönüşmesinin heparin tarafından azaltılmasına bağlıdır.

Heparin injekte edilenlerde uygulamaya başladıktan sonraki 2–5 gün içinde asemptomatik kısa süreli ve hafif bir **trombositopeni** olur; buna heparine-bağlı **tip I** trombositopeni denilir. Ayrıca heparin injekte edilenlerin % 1–5'inde, DMAH injekte edilenlerin biraz daha azında, uygulamaya başladıktan 5–10 gün sonra belirginleşmeye başlayan ve immünite ile ilişkili bir mekanizma ile oluşan **geç** trombositopeni gelişir. Buna heparine bağlı **tip 2** trombositopeni denilir. Daha önce heparin verilmiş olanlarda başlama süresi daha kısadır. Trombositopeni doza bağımlı değildir. Trombosit sayısının 20.000/mm3'ün altına düşmesine rağmen nadiren kanama olur; fakat paradoksik olarak ve sıklıkla (bazı incelemelerde olguların % 20–40'ında hatta yarıdan fazlasında) trombositopeniye tromboembolik komplikasyonlar (myokard infarktusu, inme ve ekstremite trombozu gibi) eşlik eder **(trombotik trombositopeni).** Heparinin yaptığı geç trombositopeni, trombositler üzerindeki antikor ile heparinin etkileşmesine, tromboz ise damar endotel hücreleri üzerinde bu hücrelerin sentez ettikleri heparan sülfat ile anti–heparin antikorun etkileşmesine (böylece heparan–antitrombin III etkileşmesine bağlı normal antikoagülan mekanizmayı bozmasına) bağlıdır. Tip 2 trombositopeni olgularının serumunda, İgG türü anti–heparin antikorların varlığı gösterilmiştir. Hafif seyreden erken (başlangıçtaki) trombositopeni sık olduğu halde, geç ve ciddi olan tip 2 seyrek görülür.

Heparin'in hemorajik yan tesirinin özellikle kadınlarda, yaşlı kimselerde, fazla alkol içenlerde ve aspirin almakta olanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Düşük–doz heparin alanlarda hemoraji olasılığı az olmakla beraber ortadan kalmış değildir. Bu tür uygulamada önemli bir sorun cilt altındaki injeksiyon yerinde hematom oluşmasıdır.

Heparin, aldosteron salgısını azaltarak **hiperkalemi riski** yaratır. Tedavi uzadıkça bu risk artar; bu nedenle tedavi bir haftadan uzun sürerse kalemi ölçülmelidir.

Heparin aşırı dozunun antidotla tedavisi: Kanama halinde heparin kesilir ve hastaya **protamin sülfat** solüsyonu yavaş i.v. injeksiyon veya i.v. infüzyon şeklinde verilir. Protamin, balık spermasından elde edilen ve argininden zengin olduğu için bazik reaksiyon gösteren ufak moleküllü bir proteindir. Asidik bir madde olan heparinle kompleks teşkil ederek onu inaktif duruma getirir (kimyasal antagonizma). Heparin antidotu olarak kullanılacak dozu, **heparin injeksiyon suretiyle verilmiş** ve üstünden 15 dakikadan az süre geçmişse injekte edilen **heparin'in her bir 80–100 USP ünitesi için 1 mg** hesabiyle saptanır. **Sürekli heparin infüzyonu uygulanıyorsa,** doz son 4 saat içinde verilen heparin'in toplam miktarı üzerinden ve gene her bir 80–100 ünite heparin için 1 mg protamin sülfat hesabıyla saptanır. Eğer heparin injeksiyonu kesildikten sonra 30 dakika geçmişse heparinin bir kısmı çabuk atılmış olduğundan, hesaplanan protamin sülfat dozunun yarısı gereklidir. Protamin sülfat bir kezde 50 mg'ı aşmayacak şekilde ve yaklaşık 10 dakika içinde yavaş i.v. injeksiyonla verilebilir, gerekirse injeksiyon en az 10 dakika sonra tekrarlanabilir. Toplam doz uygun miktarda fizyolojik salinle dilüe edilerek en az bir saat sürecek şekilde i.v. infüzyonla da verilebilir. Etkisi hemen başlar ve iki saat sürer; bu süre heparin'in etki süresinden kısa olduğu için ikinci bir injeksiyon gerekebilir. **DMAH'nin etkisini** ancak kısmen ortadan kaldırır.

Protamin sülfatın en sık görülen yan tesiri hipotansiyondur. İlginç olarak, protamin sülfat normal bir kimseye verildiğinde koagülan değil, antikoagülan etki yapar; aynı durum heparin verilenlerde aşırı dozda protamin ile de meydana gelir. Alerjik reaksiyona neden olabilir. Protamin çinko insülin ve NPH insulin ile tedavi edilen diyabetlilerde bu ilaca alerjik reaksiyon verme insidensi artar ve % 2'ye kadar çıkabilir. Balık alerjisi olanlarda ve kısır veya vazektomi yapılmış erkeklerde de alerjik reaksiyon insidensi artar. Alerjik reaksiyon nadiren yaşamı tehdit edecek kadar ağır olabilir.

Heparin antagonisti olarak, **toluidin mavisi** (5 mg/kg i.v. yavaş olarak) ve **heksadimetrin** gibi, heparinle vücutta kompleks oluşturabilen diğer maddeler de kullanılabilir. Bunlar protamine alerjik hastalarda kullanılabilirler.

Heparin'in kontrindikasyonları: Mutlak kontrindikasyonlar, intrakranyel kanama, maliny tümörler, arteriyovenöz malformasyonlar ve aktif iç kanamadır. Göreli kontrindikasyonlar, yeni geçirilmiş ameliyat, travma veya derin biyopsi (son iki hafta içinde), gebelik ve postpartum dönem, önceden varolan kanama eğilimi, kontrol altına alınmamış hipertansiyon ve kanama riski olan diğer durumlardır (aktif veya geçirilmiş peptik ülser gibi).

Gebelerde heparin, oral antikoagülanlara göre daha az sakıncalı olmakla beraber görece kontrindikedir. Gebede kanama yapabilir, ölü doğuma ve erken doğuma neden olabilir. Fötusta, özelikle doğum sırasında, kanama oluşturabilir. Ancak görece fazla sayıda gebede yapılan bir incelemede heparin tedavisinin gebelerde güvenilir olduğu, prematürite, düşük, ölü doğum, neonatal ölümler ve konjenital deformite insindensinin normal kontroldakinden daha fazla olmadığı bulunmuştur (Ginsberg ve diğ., 1989). DMAH'ler trombositopeni ve osteoporoz yapma risklerinin daha az olması nedeniyle heparine tercih edilir. Doğuma yakın heparin kullanılması doğum sonu kanamayı artırır. Gebelikte,heparini mutlaka kullanmak gerekirse, mümkünse gebeliğin 37. haftasından önce ve mutlaka doğum eylemi başlamadan önce kesilmelidir.

Hirudin ve diğer heparin–benzeri ilaçlar

Heparini kullanımı bakımından kısıtlayan **dört önemli sakıncası** vardır: **(i)** Terapötik indeksi düşüktür. **(ii)** Koagülan etkisi duruma göre değişkenlik gösterir, bu özellik etkisinin öngörülmesini güçleştirir. Bu olayın nedeni; heparinin, plazma proteinlerine ve aktive edilen trombositlerle endotel hücrelerinden salıverilen proteinlere bağlanarak kısmen nötralize edilmesidir. Bunların salıverilmesi tromboembolik olaylar sırasında artar ve daha fazla heparin etkisiz duruma getirilmiş olur. **(iii)** Heparinin, etki mekanizması kısmında açıklandığı gibi zayıf da olsa koagülasyon yapma eğilimi vardır. **(iv)** İmmün trombositopenik purpura yapar.

Bundan dolayı sentez, yarı–sentez ve DNA rekombinasyonu teknolojisi ile daha elverişli antikoagülan maddelerin yapımına çalışılmıştır ve halen de çalışılmaktadır.

Hirüdin analogları: Bunların bir grubu, doğal bir antikoagülan olan **hirudinin** DNA rekombinasyon teknolojisi ile üretilen **analoglarıdır.** Doğal hirudin, sülük (Hirudo medicinalis)'in tükrük bezlerinden elde edilmiştir. Sülük halk arasında cild üzerine uygulanarak kan emdirme, böylece kan hacmini azaltmak için eskiden beri kullanılır. Sülüğün insan cildinden uzun süre kan emebilmesi, ısırdığı yerde hirudin aracılığı ile kanı pıhtılaşmaz hale getirmesi sayesinde olur. Hirudin doğada bulunan en güçlü trombin inhibitörüdür.

Rekombinant hirüdinler trombinin, heparin gibi dolaylı bir inhibitörü değil, **direkt inhibitörüdür.**

Rekombinant bir hirüdin olan **lepirudin** antikoagülan tedavi gereken, ancak heparine bağlı tip II (immün tipte) trombositopeni oluştuğu için heparin uygulanamayan hastalarda kullanılır. Dozu, aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı testi ile ayarlanır. İntravenöz yavaş injeksiyon ve infüzyonla uygulanır. Kanama, kanama olmaksızın da hemoglobin konsantrasyonunun azalması ve aşırı duyarlık reaksiyonu yapabilir.

Diğer bir hirudin analoğu olan **bivaluridin,** perkütan koroner girişimi yapılacak hastalarda kullanılır. Önce i.v. injeksiyonla uygulanır ve sonra i.v. infüzyonla devam edilir.

Heparinoidler ve direkt faktör X_a ve trombin inhibitörleri: Heparinoidler yarı-sentetik olarak üretilen heparin-benzeri ilaçlardır. Bu gruptan halen klinik kullanıma girmiş olanı, **danaparoid sodyum**'dur. Genel ve ortopedik cerrahide derin ven trombozu profilaksisi için, çapraz-reaktivite olduğunu gösteren bir kanıt bulunmaması koşuluyla tip 2 trombositopeni oluşturan hastalarda heparinler yerine kullanılır. Profilaksi için günde 2 kez 750 ünite s.k. olarak 7-10 gün verilir.

Fondaparinuks, faktör Xa'yı direkt olarak inhibe eden selektif bir inhibitördür. Yapıca sentetik bir pentasakkariddir. Bacaklarda yapılacak büyük ameliyatlarda, karında büyük ameliyat yapılanlarda ve akut hastalıklara bağlı olarak uzun süreli immobilizasyon yapılacak dahiliye hastalarında venöz tromboembolizmin önlenmesi için ameliyattan sonra başlanarak ciltaltına injeksiyonla 6 saatte bir 2.5 mg verilir. Uygulama 5-9 gün sürdürülür. Kanama, purpura, hematom, trombositopeni, anemi, dispne, karaciğer bozukluğu ve ödem yapabilir. Akut koroner sendromlarında (örneğin stabil olmayan angina ve infarktusta) ve derin ven trombazları ile akciğer embolisinin tedavisinde de kullanılır. Akut myokard infarktusunda tıkanık arterin trombolitik tedavi veya perkütan koroner girişimle açılmasından sonra tekrar kapanmayı önlemek için ciltaltından uygulanabilir.

Dabigatran eteksilat: Ağız yolundan verilen bir direkt trombin inhibitörüdür. Etkisi çabuk başlar ve izleme yapmak gerekmez. Erişkinlerde total kalça ve total diz replasmanı ameliyatından sonra venöz tromboembolizm profilaksisi için günde bir kez ağızdan 110-220 mg dozunda dokuz gün kullanılır. En sık görülen yan tesiri kanamadır.

2. ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Heparin'den farklı olarak pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonunu değil, onların karaciğerde yapılanlarının sentezini bozarlar ve bu şekilde dolaylı antikoagülan etki yaparlar. Heparine göre üstünlükleri ağız yolundan alınmaları ve sentez suretiyle üretildiklerinden görece ucuz olmalarıdır. Koagülasyonun hemen inhibisyonu gereken durumlarda işe yaramazlar; **etkileri tedaviye başladıktan sonra en az 24 saatlik bir latent sürenin ardından belirlemeye başlar.** Aynı şekilde, tedavi kesildikten sonra etkileri hemen kaybolmayıp bir kaç gün daha devam eder. Heparinden bir diğer farkları tüp içindeki kana katıldıklarında etkisiz olmaları, sadece in vivo durumda koagülasyonu önleyebilmeleridir.

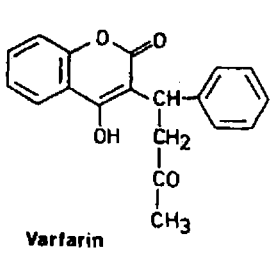
Etki mekanizması: Karaciğerde üretilen **K vitamini-bağımlı pıhtılaşma faktörleri** olan protrombin, faktör VII, IX ve X'un sentezinin esas olarak son (karboksillenme) basamağını önlemek suretiyle onların sentezini inhibe ederler; böylece bu faktörlerin sentez edilen miktarlarında terapötik dozlarda % 80'e varabilen azalma yaparlar. Protrombin ve adı geçen diğer üç pıhtılaşma faktörünün fonksiyon yapabilir duruma gelebilmeleri için, moleküllerinde N-ucundaki belirli glutamik asid rezidülerinin ribozomlardaki çeviri sırasında veya daha sonra karboksillenme suretiyle bir mikrozomal enzimle **gama-karboksiglutamik asid rezidüsü (Gla rezidüsü)** şekline dönüşmesi gerekir. Karboksillenme, protrombinin Ca^{2+}'a ve trombosit fosfolipidine afinitesini yükseltir ve onlara bağlanma yeteneği kazanmasını sağlar; aynı şekilde diğer faktörlerin de Ca^{2+} ile bağlanmasına ve böylece etkin hale gelmesine olanak sağlar. Karboksillenme olayı, karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumunda, "**indirgenmiş K vitamininin**, aktif metaboliti olan **K vitamini epoksidine** dönüşmesi" olayına kenetlenmiş bir biçimde meydana gelir. Adı geçen K vitamini türevi, dönüşmeyi yapan hepatik enzimlerin ko-faktörüdür. Bu kenetlenmiş olay çiftinin devamlı olarak meydan gelebilmesi için K vitamini epoksidinin indirgenmiş K vitaminine dönüştürülmesi gerekir. Oral antikoagülanlar **bu siklusu bozarlar.** Şöyle ki K vitamini epoksidini K vitaminine indirgeyen **epoksid redüktaz** enzimini bilinmeyen bir mekanizmayla inhibe ederler. Bu ilaçlarla tedavi edilenlerde plazmada, koagülasyon faktörlerinin karboksillenmemiş prekürsörlerinden oluşan ve PİVKA (proteins induced by vitamine K absence) denilen proteinler ortaya çıkar.

Oral antikoagülanlar, K vitaminine bağımlı non-enzimatik bir faktör (fakat koagülan değil antikoagülan faktör) olan **protein C**'nin ve olasılıkla protein S'nin (protein C'nin kofaktörü), karaciğerde sentezini ve onların glutamil rezidülerinin karboksillenmesi ile aktivasyonunu da bozar. Ancak oral antikoagülanların bu etkisinin, nadir görülen protein C eksikliği olguları dışında pratik bir öneminin olmadığı sanılmaktadır.

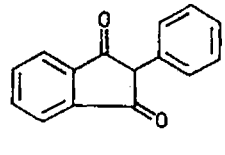
Moleküllerinin belirli yerlerinde glutamil rezidüleri içeren ve fonksiyonel duruma gelebilmeleri (Ca^{2+} bağlayabilmeleri) için bunların karboksillenmesi gereken **K-vitaminine bağımlı proteinler** sadece yukarıda sayılan prokoagülan veya antikoagülan proteinler değildir. Kemik ve diğer kalsifiye dokulardaki **osteokalsin** ve **matriks Gla proteini** de aynı özelliğe sahiptir; bunlar kemik mineralizasyonunda (kalsiyum birikmesinde) rol oynar. Ayrıca trakeobronşiyal mukozanın doğal surfaktan maddesinin fonksiyonu için gerekli bir diğer protein de aynı özelliğe sahiptir.

Oral antikoagülan uygulanmaya başlandığı zaman, plazmadaki daha önce sentez edilip tam olarak karboksillenmiş pıhtılaşma faktörleri bu ilaçtan etkilenmezler. Bu nedenle önceden sentezlenmiş faktörler yıkılıp belirli bir düzeyin altına inene kadar antikoagülan etki ortaya çıkmaz. **Bu latent süre,** esas olarak pıhtılaşma faktörlerinin plazmadan eliminasyonunun yarılanma ömrüne bağımlıdır. Yarılanma ömrü, aşağıda belirtildiği gibi, faktöre göre değişir.

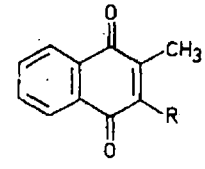
Dozlamın ayarlanması ve izlenmesi: Bu ilaçların antikoagülan etkisi **doza bağımlı olarak** gelişir. Antikoagülan etkinin ve dolayısı ile dozun yeterli olup olmadığı plazmada protrombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonunu ölçmeye olanak veren testlerle kantitatif olarak değerlendirilir. İlaçların güvenlik indeksi ufak olduğu ve dozun biraz fazla olması bile spontan kanamalara neden olduğu için **dozun iyi titre edilmesi ve izlenmesi** gerekir.



Varfarin



Fenindion



K Vitamini

Şekil 45.1. K vitamini antimetaboliti varfarin (kumarin türevi) ve fenindion (indandion türevi) ile K vitamininin kimyasal yapılarının karşılaştırılması.

Değerlendirme, kan protrombin zamanı (PZ) üzerinden yapılır. PZ'yi ölçmek için en sık kullanılan test **tek-basamaklı protrombin zamanı testi (Quick testi)**'dir. Bu test, esas olarak **faktör VII düzeyindeki değişmeyi** yansıtır. Bu faktör, oral antikoagülanlar tarafından üretimi bozulan diğer faktörler içinde yarılanma ömrü (protrombin, faktör IX ve X'unki sırasıyla 50–80, ortalama 24 ve 36 saat) en kısa olanıdır (7 saat). Bu nedenle oral antikoagülan tedavisine başlandığında veya doz artırıldığında, kanda faktör VII'nin etkinliği diğer faktörlerinkinden önce değişmeye başlar. Bundan dolayı faktör VII düzeyini gösteren sözkonusu test, diğer faktörlerin düzeyinde yeterli bir düşme olmadığı bir anda, oral antikoagülanların dozunun fazlalığını önceden haber verebilir ve doz ayarlanmasının daha erken yapılmasına olanak verir. Bu nokta ve basit olması, tek-basamaklı protrombin zamanı testinin tercih nedenleridir. Normalde tek-basamaklı Quick testi ile protrombin zamanı yaklaşık olarak 12 saniye kadardır. Oral antikoagülanlarla tedavide hedef, bu zamanın, eğer testte **tavşan beyni tromboplastini*** kullanılıyorsa, normal değerinin 1.5–2 katına, eğer insan beyni tromboplastini* kullanılıyorsa 3.0–3.5 katına kadar uzatılmasını sağlayacak dozda ilaç verilmesidir (tavşan beyin tromboplastini ile yapılan testte 1.2–1.4 katlık artma, insan beyni tromboplastini ile yapılanda 2.0 katlık artmaya eşdeğerdir). Böyle bir uzama olması plazmanın etkin protrombin düzeyinin normaldekinin **% 20–25'ine düşürülmüş** olduğunu gösterir. Tek-basamaklı Quick testinin esası, kalsiyum şelatörü sodyum sitrat katılarak pıhtılaşmaz hale getirilmiş plazma nümunesine 37°C'de beyin tromboplastini ve bunun ardından kalsiyum klorür ilave ettikten (rekalsifikasyondan) sonra pıhtılaşma için geçen zamanın saniye olarak ölçülmesidir. **Eğer sözkonusu testi yapmak için yeterli laboratuvar olanağı yoksa, oral antikoagülanlara kesinlikle başlanmamalıdır.**

Protrombin zamanındaki artma oranı, yukarıdaki örnekte görüldüğü gibi, kullanılan **tromboplastin preparatının duyarlığına, başka bir deyişle yanıt verirliğine göre değişir.** Preparatlar arasında **duyarlık farkı** vardır ve bu farkın kaynağı, tür (insan, tavşan ve sığır), o türde preparatın hazırlandığı organ (beyin, akciğer ve plasenta) ve hazırlama yöntemidir. **Tromboplastin preparatının duyarlığı,** İSİ (International Sensitivity Index) değeri ile ölçülür. Preparatın **İSİ (uluslararası duyarlık indeksi)** ne kadar düşükse, kritik pıhtılaşma faktörlerindeki azalmaya duyarlığı (insan beyni tromboplastini ile olduğu gibi) o kadar yüksektir; dolayısıyle PZ'nin artma oranı, o kadar fazla olur. Eğer İSİ değeri yüksek ve dolayısiyle duyarlığı düşük tromboplastin preparatı ile test yapılırsa pıhtılaşma faktörlerinde aynı miktar bir azalma, PZ'de daha düşük artma oranı şeklinde okunmuş olur. **Bir preparatın İSİ değeri,** onun duyarlığını İSİ'si 1.0 olarak kabul edilen Dünya Sağlık Örgütü referans tromboplastini ile karşılaştırarak belirlenir. A.B.D.'de kaynakları aynı, fakat üreticileri farklı olan tromboplastinlerin İSİ'si 1.2 ile 2.8 arasında değişir.

Bu büyük değişkenlik PZ zamanındaki artma oranlarının yorumunu zorlaştırır ve antikoagülan ilaç dozunu ayarlamayı riskli duruma getirir. Bu sakıncayı önlemek için, oral antikoagülan tedavisi sırasında PZ'deki artma oranının (kısaca PZ oranının), **İNR (international normalized ratio, uluslararası normallenmiş oran)** üzerinden değerlendirilmesi yoluna gidilmektedir. İNR **aşağıdaki formülle** bulunur.

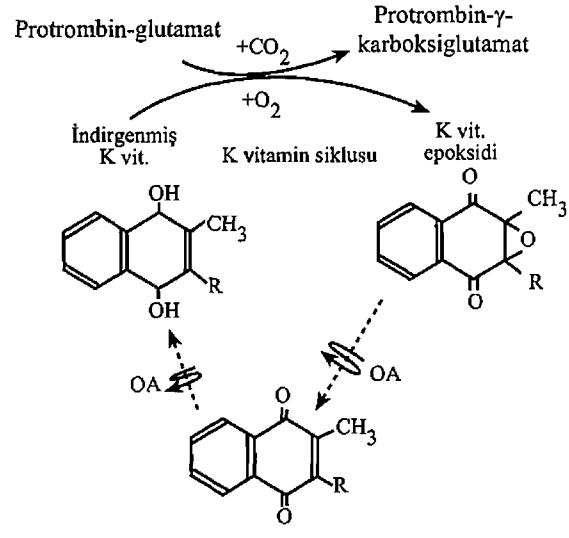
$$\text{İNR} = (\text{İlaç alan hastadaki PZ/ortalama normal kontrol PZ})^{\text{İSİ}}$$

(İSİ değeri bu denkleme üssel terim olarak girmiştir).

Oral antikoagülan alan hastada PZ'deki artma oranının İNR üzerinden değerlendirilmesi, testte kullanılan tromboplastinin duyarlık farkına bağlı değişkenliği, böylece laboratuvarlar ve ülkeler arasındaki farklılığı kaldırır; bu değer, test için DSÖ'nün referans tromboplastini kullanılmış olsaydı bulunacak olan PZ oranını yansıtır.

Çeşitli tromboembolik durumlarda **ulaşılması istenilen hedef İNR değerleri** aşağıdaki gibidir. Bu listede derin ven trombozu (DVT) için İNR aralık olarak, diğer durumlar için ise tek bir değer olarak verilmiştir; İNR'nin hedef değerin 0.5 birim altında veya üstünde olması doz ayarlanmasını genellikle gerektirmez (Kayaalp, 2005):

- cerrahi girişimden sonra yüksek riskli hastalarda DVT profilaksisi için: İNR 2–2.5.
- DVT ve akciğer embolizminin tedavisi (veya bir süredir varfarin almayanlarda nüksün önlenmesi) için ya da atriyum fibrilasyonu, kardiyoversiyon, genişlemiş kardiyomyopati, antikoagülasyon yapılmış koroner arter trombusu, myokard infarktusu ardından oluşan müral trombusta: İNR 2.5
- İNR 2'nin üstünde varfarin almakta olmasına karşın nükseden DVT ve akciğer embolizminde: INR 3.5.



K vit.

Şekil 45.2. Karaciğer hücrelerinde **K vitamini siklusu,** sentez edilmiş protrombinin glutamat rezidüsünün karboksillenerek aktif şekle dönüşümü ve oral antikoagülan (OA) ilaçların etkiledikleri olaylar. K vitamini ile protrombin arasındaki etkileşme iyice aydınlatılmıştır. Bu vitaminin faktör VII, IX ve X gibi duyarlı pıhtılaşma faktörleri ile etkileşmesinin de şemada protrombin için gösterilene benzer şekilde olduğu sanılmaktadır.

* Test reaktifi olarak Türkiye'de (genellikle) ve A.B.D.'de, daha az duyarlı ölçüm sağlayan tavşan beyni tromboplastini ve Avrupa ülkelerinde insan beyni tromboplastini kullanılır.

İNR'nin 2.0 olması, İSİ'si 1.5 olan fazla duyarlı tromboplastin ile yapılan testte PZ'nin 18.5 saniye olması veya İSİ'si 2.9 olan tromboplastin ile yapılan testte PZ'nin 14.6 saniye olması demektir (ortalama normal PZ = 11.5 saniye kabul edildiğine göre).

İNR'nin izlenmesi, tedaviye başladıktan sonraki ilk günlerde **günde bir veya iki günde bir** yapılır. Daha sonra aşağıda değinildiği gibi daha uzun aralarla yapılır. Hastanın diyetindeki ve aldığı ilaçlardaki değişiklikler, araya giren hastalıklar ve karaciğer hastalığı, izlemenin bir süre sıklaştırılmasını gerektirir.

Düşük doz varfarin tedavisi: Buna Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.592).

Antikoagülan etkinin seyri: Oral antikoagülanlarla tedaviye başlandıktan sonra eğer ilaç yeterli dozda verilmiş ise, eliminasyon yarılanma ömrü en kısa (ortalama 7 saat) olan faktör VII düzeyindeki düşme 3–12 saat sonra başlar ve 18–24 saat içinde tam olarak ortaya çıkar. Sentezin bozulması hemen başlar, fakat ilaç vermeden önce sentez edilmiş faktörlerin kandaki düzeylerinin düşmesi, onların eliminasyon yarılanma ömürleri ile ters orantılı bir hızda gelişir. Düşmenin maksimuma erişmesi için geçen süre, yinelenen eşit dozlar halinde verilişte, verilen doza bağımlı değildir; fakat **yükleme dozu** şeklinde büyükçe bir doz verilirse düşme daha çabuk olur. Protrombin gibi uzun yarılanma ömürlü pıhtılaşma proteinlerinin düzeyindeki düşme yavaş gelişir ve tedaviye başladıktan **yaklaşık 36–48 saat sonra maksimuma erişir.** Durumun acilliğine göre hemen antikoagülasyon yapılması isteniyorsa, bu süre içinde ilave olarak **heparin uygulanması** gerekebilir. Tedavinin başlamasını izleyen 48 saat sonradan itibaren günde bir veya iki günde bir protrombin zamanı ölçülerek antikoagülan etkinin derecesi izlenir. Bu uygulama hasta terapötik doz sınırları içinde **stabilize edilinceye kadar** devam eder. Ondan sonra ayda birden daha seyrek olmamak üzere test yapılmalıdır. Stabil hastalarda aralık zamanla üç aya kadar uzatılabilir. Son zamanlarda faktör VII'ye duyarlı **otomatikleştirilmiş fotometrik protrombin zamanı testleri** geliştirilip kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar standardize edilme ve güvenlilik bakımından, klasik testten daha elverişlidir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare oluştuğunda, diyetle K vitamini alımı (sebze yeme) arttığında veya azaldığında bu değerlendirme daha kısa aralıklarla yapılmalıdır. Bu ilaçlar kullanıldıkları hastalık durumlarının özelliği nedeniyle, kronik olarak,bazen hayat boyu, alınan ilaçlardır.

Farmakokinetik özellikleri ve bireylerarası dozlam değişkenliği: Bu ilaçlarla tedavide daima hatırda tutulması gereken bir nokta, ilaca karşı kişinin verdiği **yanıttaki değişkenliğin büyük olmasıdır.** Bunun ana nedeni, ilaçların (varfarin gibi) **farmakokinetiğinin kişiler arasında fazla değişkenlik göstermesidir.** Bir grup hastada bu ilaçlardan biri ile yapılan bir incelemede, belirli bir etki (protrombin düzeyinin normalin % 10–20'si arasında tutulması) oluşturmak için, hastalara verilmesi gereken günlük dozun en düşük değeri ile yüksek değeri arasında yaklaşık 4 kat fark bulunmuştur. Farmakokinetikteki değişkenliğin **nedenleri** şunlardır: (i) Varfarinin ortalama oral biyoyararlanımı %90'ın üstündedir ve oldukça fazla değişkenlik gösterir. (ii) Bu ilaçlar, karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilirler. Enzimlerle yıkılma hızları bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Biyotransformasyonları karaciğerde CYP2C9 ve daha küçük bir oranda CYP3A4 ve CYP1A2 enzimleri (bkz. 5. Konu) tarafından yapılır. İlk enzim belirgin genetik polimorfizm gösterir (bkz. 13. Konu). (iii) Ayrıca bazı kimselerde genetik kaynaklı ilaç rezistansı durumu bulunmuştur. Bütün bu özellik ve gözlemlerden anlaşılacağı üzere, oral antikoagülanlarla tedavi sırasında **doz, hastada elde edilen yanıta göre bireyselleştirilmelidir.**

Varfarin ve diğer kumarin türevi oral antikoagülanlar, plazmada albüminlere oldukça yüksek oranlarda bağlanan asidik ilaçlardır. Örneğin varfarin % 97–98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bu bağlanma nedeniyle biyotransformasyon ve itrahları görece yavaş olur. Oral antikoagülanlar süt içinde, emzirilen bebeğe geçebilir.

Varfarinin ortalama **eliminasyon yarılanma ömrü** uzundur (37 saat) ve fazla değişkenlik gösterir. Etilbiskumasetat üzerinde yapılan incelemelerde vücutta biyotransformasyona uğrayan ilaç oranının % 5 ile % 63 arasında değiştiği gözlenmiştir.

Bu grup ilaçların dozlamını etkileyen, **hasta ile ilgili diğer faktörler** de vardır; bunlar Tablo 45.1'de gösterilmiştir.

Etkileşmeler: Yukarıda adı geçen CYP enzimlerini indükliyen barbitüratlar, fenitoin, karbamazepin ve diğer bazı antiepileptik ilaçlar, kumarin türevi oral antikoagülanların etkilerini azaltırlar. Ayrıca, bazı asidik ilaçlar (aspirin, fenilbutazon, diklofenak, azopropazon ve diğer bazı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, sulfonilüreler, uzun etki süreli sulfonamidler gibi) kumarin türevi oral antikoagülanları plazma albümin molekülleri üzerinden atarak serbestleştirirler; antikoagülan etkinin şiddetini artırırlar,süresini kısaltırlar. Kloramfenikol, ve ketakonazol ve diğer azol antifungaller, makrolid antibiyotikler, SSRİ tipi antidepresanlar, verapamil, diltiazem, amiodaron, simetidin ve omeprazol karaciğer enzimlerini inhibe ederek kumarin türevlerinin yıkımını azaltır. Ayrıca kloramfenikol, tetrasiklinler, ampisilin ve diğer geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlar barsak florasını azaltarak, buradaki bakterilerin yaptığı sentezden sağlanan K vitaminini azaltır. Adı geçen inhibitör ilaçlar ve antibakteriyeller antikoagülan etkiyi artırırlar. Kolestiramin oral antikoagülanların mide–barsak kanalından absorpsiyon oranını düşürür. Oral kontraseptifler, oral antikoagülanların etkinliğini fizyolojik antagonizma ile (pıhtılaşma faktörlerinin sentezini artırarak) azaltır. Testosteron, anabolizan ilaçlar ve aşırı alkol ise etkinliği artırır. Bu etkileşmeleri sözkonusu ilaçlarla tedavi sırasında hatırda tutmak gerekir.

Kumarin türevi ilaçlarla tedavi altındaki hastalara ağrı kesici ilaç gerektiğinde, aspirin yerine parasetamol ve uyku ilacı gerektiğinde barbitüratlar yerine bir benzodiazepin türevi veya antihistaminik hipnotik tavsiye edilir.

İndandion türevleri ile önemli bir etkileşme bildirilmemiştir.

Sınıflandırma: Oral antikoagülanlar kimyasal yapılarına göre **kumarin türevleri** ve **indandion türevleri** olarak iki gruba ayrılırlar. Bunlardan ilk bulunan ilaç kumarin

türevi olan dikumarol (bishidroksikumarin)'dir. A.B.D.'de Wisconsin eyaletinde, bozulmuş kuru yoncaları yiyen sığırlarda görülen fatal bir hemorajik hastalık epidemisi üzerinde yapılan uzun incelemeler, hastalık etkeninin bozulmuş yoncada oluşan bishidroksikumarin olduğunu ve bu maddenin plazmada hipoprotrombinemiye neden olduğunu ortaya koymuştur.

Kumarin grubu ilaçlar arasında en fazla tercih edilen ve en fazla denenmiş olan ilaç **sodyum varfarin** (Coumadin)'dir. Bu ilaç rasemik bir karışımdır, S ve R izomerlerinden oluşur; S izomeri R izomerine göre 4–5 kez daha güçlü etkinlik gösterir. Sodyum varfarin mide–barsak kanalından çabuk absorbe olur. Karaciğerde, daha önce belirtilen P450 sitokrom enzim türleri tarafından hidroksillenerek inaktive edilir.

Varfarin başlangıçta yükleme dozunda verilir ve hedef İNR değerine ulaştıktan sonra onu sürdürmek için idame dozuna geçilir.Başlangıç (taban) protrombin zamanı ölçüldükten sonra, hızlı antikoagülasyon yapılacaksa ilk gün 10 mg varfarin verilir. Taban PZ uzunsa, karaciğer bozukluğu veya kalp yetmezliği varsa, hasta yaşlı veya düşük kilolu ise, parenteral besleniyorsa ya da varfarin etkisini artıran ilaçlar alıyorsa ilk günki doz düşürülür. Daha sonraki günlerde doz İNR üzerinden ifade edilen PZ değerine göre ayarlanır. Hızlı antikoagülasyona gerek yoksa yükleme dozu 3-4 haftaya yayılarak verilir. Hedef İNR değerleri yukarıda gösterilmiştir. Varfarinin günlük idame dozu 3-9 mg'dır ve günün aynı saatinde alınmalıdır.

İnjeksiyonluk şekli Türkiyede bulunmaz. Dozu etkileyen hasta ile ilgili faktörler dikkate alınmalıdır (Tablo 45.1). Oluşturduğu hipoprotrombinemi 36–72 saatte maksimuma erişir. Tedavi kesildikten sonra antikoagülan etkisi 4–5 gün devam eder. Eliminasyon yarılanma ömrü uzundur. Antikoagülan ilaçlarla kronik tedavi sırasında bazen gözlenen, hastanın **ilaç etkisinden kurtulması olayı (escape),** varfarin ile, dikumarol ile olduğundan daha seyrek meydana gelmektedir. Bu ilaçla hastada dozun ayarlanması ve yeterli düzeyde idamesi görece kolaydır.

İndandion türevi ilaçlar arasında **fenindion** (fenilindandion) ve **difenadion** vardır. Bunlar kumarin türevleri kadar fazla kullanılmamaktadırlar. Ancak kumarin türevi ilaçlara karşı alerji gösteren az sayıdaki hastalarda gerekebilirler.

Yan tesirleri: Oral antikoagülanların sık görülen ortak yan tesirleri, aşırı dozda verildiklerinde **spontan kanamalara neden olmalarıdır.** Ciltte purpura ve ekimoz şeklinde kanamalar, ayrıca böbrek, gastrointestinal kanal ve diğer yerlerde kanama yapabilirler. Ülserli mukoza ve cilt bölgelerinde daha kolay bir şekilde kanamalar oluşturabilirler. En sık görülen kanama şekillerinden biri hematüridir.

Oral antikoagülan ilaçların **özel yan tesirleri** de vardır. Varfarinin bu tür yan tesirleri görece az ise de alopesi, dermatit ve ürtiker yaptığı bildirilmiştir. Etilbiskumasetat bulantı, kusma, eritem, ürtiker ve alopesi gibi yan tesirler yapar ve lezzeti nahoştur. Fenindion yan tesirleri oldukça ciddi olan bir ilaçtır. Lökopeni, agranülositoz, hepatit, sarılık, akomodasyon felci, nefropati ve ağızda ülserler oluşturabilir.

Oral antikoagülanlar plasentadan fötusa kolayca geçerler. Fötus karaciğeri erişkinlerinki kadar fazla pıhtılaşma faktörü yapmadığından, oral antikoagülanlara fazla duyarlıdır. Bu ilaçlar fötusu gebeden daha fazla hemoraji riski altına sokarlar. Risk doğum sırasında daha da artar. Ayrıca bu ilaçlar gebeliğin ilk üç ayında verilirlerse yaklaşık 1/3 olguda **teratojenez** yapabilirler ve buna bağlı olarak spontan düşük veya ölü doğuma neden olabilirler. Özellikle gebeliğin 6.–9. haftaları arasında varfarin verilenlerden doğan bebeklerin yaklaşık 2/3'ünde malformasyon bulunmuştur. Bu ilaçların yaptığı, **varfarin sendromu denilen embryopatinin** başlıca belirtileri yarık damar ve dudak, nazal hipoplazi, kemik bozukluğu, büyüme geriliği, mental retardasyon, körlük ve hidrosefalustur. Bu nedenle oral antikoagülanlar, **gebelerde ilk trimestrede kesinlikle kullanılmamalı** ve daha sonraki dönemde mümkün olduğu kadar sakınılmalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestrelerinde risk azalır. Ancak mutlaka antikoagülan tedavi yapmak gerekiyorsa plasentayı zor geçtiği için **daha az sakıncalı olan heparin** kullanılmalıdır.

Emziren annelerde varfarin ve diğer ilaçlar süte geçerler. Etilbiskumasetat ve fenindion alan annelerin emzirdiği bebeklerde kanama oluşabildiği bildirilmiştir. Bu bakımdan lohusalık (puerperium) sırasında antikoagülasyon gerekirse ya anneye heparin uygulanmalı veya oral antikoagülan uygulanmalı, fakat annenin emzirmemesi tavsiye edilmelidir. Heparin süte geçmez, geçse de bebek tarafından absorbe edilemez.

Nadir görülen bir durum olan protein C eksikliği olgularında kumarin türevi ilaçlar **ciltte nekroza** neden olabilirler; bu durum protein C düzeyindeki düşmenin pıhtılaşma faktörleri düzeyindeki düşmeden daha çabuk başlaması nedeniyle başlangıçta kısa süreli bir hiperkoagülasyon durumu meydana gelmesine ve bu esnada cilt mikrovaskülatüründe mikrotombusların oluşmasına bağlıdır.

Aşırı dozlamın tedavisi: Oral antikoagülanların aşırı dozda verilmesi sonucu majör (büyük) kanama başladığında ilaç kesilir. Kanama yok veya minörse ama İNR 8.0'in üstündeyse varfarin kesilir ve İNR 5'in altına inince tekrar verilmeye başlanır; ancak bu durumda kanama için diğer risk faktörleri varsa fitomenadion verilir. İNR 6–8 arasında ve kanama yok veya minörse varfarin kesilir; İNR 5'in altına düşünce tekrar başlanır.

Kanama ciddi sorun oluşturacak derecede ise aşağıdaki şekilde tedavi edilir:

(i) Taze dondurulmuş plazma ya da **taze tam kan** veya varsa, tercihan, **protrombin kompleks konsantresi** (faktör II, VII, IX ve X içerir) infüzyonu yapılır; bu uygulama, kanamanın hemen durdurulmasının gerektiği acil durumlarda önemlidir. Genellikle üç ünite plazma, protrombin zamanını kısa zamanda düzeltir. Protrombin kompleks konsantresinin dozu preparatın prospektusuna göre belirlenir (bkz. 46. Konu). **(ii)** Hafif aşırı dozlam durumunda 1–5 mg, majör kanama olan ciddi durumlarda, önceki kan ürünleri ile birlikte 5–10 mg **fitomenadion** (Konakion, K_1 vitamini) **injeksiyonluk solüsyonu** % 0.9'luk sodyum klorür solüsyonu veya % 5'lik dekstroz solüsyonu ile seyreltilerek 1 mg/dakikayı aşmayacak bir hızda yavaş i.v. injekte edilir. Parenteral uygulandığında toksisitesi fazla olan menadiol sodyum difosfat (Synkavite, K_3 vitamini) bu amaçla tavsiye edilmez. Fitomenadion injeksiyonunun bir sakıncası, protrombin zamanındaki düzelmenin 4–8 sa-

atten önce belirgin duruma gelmemesidir. Kesilen oral antikoagülanın etkisi uzun devam edebileceği için ikinci bir injeksiyon yapılması gerekebilir. Protrombin zamanının düzelmesi ve hipokoagülabilitenin geçmesinden sonra **primer hastalığa bağlı tromboembolik komplikasyon** sorunu ortaya çıkar. Bu nedenle oral antikoagülan ilaca yeniden başlamak gerekebilir; K vitamini uygulanması, oral antikoagülan ilaçlara karşı **geçici rezistans** oluşturduğundan oral antikoagülan ilacın dozu başlangıçta yüksek tutulur ve el altında heparin bulundurulur.

Kullanılışları: Bu ilaçların kullanılış yerleri heparin'inkilere benzer; bu nedenle toplu olarak aşağıda klinik farmakoloji ile ilgili kısımda gösterilmiştir.

Kontrindikasyonlar: Kanama eğilimi yaratan bir lezyonu veya hastalığı olan olgularda antikoagülan tedavi yapılmamalıdır. Bu durumlar arasında hemostatik mekanizmayı bozan kan hastalıkları, ağır hipertansiyon, peptik ülser, gastrointestinal kanal ve üriner sistem tümörleri, özofagus varisleri, arteriyel anevrizmalar, vasküler retinopati, düşük tehdidi, kısa bir süre önce beyin, omurilik veya göz ameliyatı geçirmiş olma ya da karaciğer veya böbrek biyopsisi yapılmış olması ve akut perikardit gibi durumlar sayılabilir. Ayrıca unutkan veya konfüzyonlu olan veya düzenli ilaç alacağından şüphe edilen (kısaca, uyunç sorunu gösterme olasılığı bulunan) hastalarda da oral antikoagülanların verilmemesi gerekir.

Önemli bir kontrindikasyon durumu, hastanın yeterli şekilde izlenmesi olanağının bulunmamasıdır. Yukarıda belirtildiği gibi, eğer protrombin zamanı testi yapmaya elverişli laboratuvar olanağı yoksa bu ilaçlarla tedaviye başlanılmamalıdır.

Hastalarda büyük bir cerrahi girişim yapılacaksa oral antikoagülan ilacın yeterli bir süre önce kesilmesi gerekir. Diş çekme gibi ufak girişimler için tedavi kesilmez, fakat doz azaltılarak protrombin zamanının normalin 2 katının altına inmesi sağlanır.

HEPARİN VE ORAL ANTİKOAGÜLANLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Heparin ve oral antikoagülanlar tromboembolizm riskinin bulunduğu veya tromboembolik olayların meydana geldiği klinik durumlarda tedavi ve özellikle profilaksi amacıyla kullanılırlar. **Tromboembolizme predispozisyon yaratan risk faktörleri** Tablo 45.1'de gösterilmiştir. Profilaksi amacıyla bu ilaçları uygulama gereğini belirlerken ve dozlamı saptarken, hastada tabloda belirtilen durumların bulunup bulunmadığı dikkate alınmalıdır. Ayrıca dozu etkileyen hasta ile ilgili faktörler (Tablo 45.2) gözönünde tutulmalıdır. Sözkonusu ilaçların kullanılış yerleri aşağıda belirtilmiştir.

(i) Derin ven trombozu (DVT): Ameliyat sonrası veya kırıklardan sonra hastanın immobilizasyonu ve travma veya bazı maliny tümörler nedeniyle alt ekstremitelerden gelen venlerde kan akımının yavaşlaması **venöz tromboza** ve trombusun kopmasına bağlı **akciğer embolilerine** neden olur. **Varfarin** veya diğer bir oral antikoagülanla tedavi bu durumlarda trombozun oluşmasını önleyebilir. Oluşmuş tromboz olgularında akciğer embolisi insidensi ve buna bağlı mortalite antikoagülan tedavi ile azaltılabilir. Bu amaçla düşük–doz heparin tedavisi, oral antikoagülan tedavisine genellikle tercih edilir. Az sayıda hastada yapılan bir incelemede ameliyattan 20 gün önceden itibaren her gün 1 mg'lık **"mini–doz"**da verilen varfarin'in protrombin zamanını ve aktive edilmiş tromboplastin zamanını değiştirmeksizin ve normal hemostaza dokunmaksızın postoperatif DVT insidensini belirgin derecede düşürdüğü bildirilmiştir (Poller ve diğ., 1987).

Bazı kliniklerde orta veya daha yüksek derecede risk gösteren hastalarda ortopedik, nöroşirüjik ve ürolojik cerrahi girişimlerden ve kanser cerrahisinden sonra derin ven trombozunun önlenmesi için oral antikoagülanlarla ve ilaç–dışı yöntemlerle rutin olarak profilaktik uygulama yapılması yoluna gidilir. Bu durumlarda kanama riski daha düşük olan DMAH tercih edilebilir.

Postoperatif venöz tromboembolizm profilaksisi, özellikle yüksek riskli hastalarda (obezler, habis hastalık, derin ven trombozu ve pülmoner embolizm öyküsü, yaşın 40'ı geçmesi ve trombofilik kan hastalıkları gibi) **heparin** ile de, yapılabilir. Bunun için düşük–doz veya çok–düşük–doz heparin uygulaması tercih edilir. **Düşük doz uygulamada,** 8 veya 12 saatte bir 5000 ünite heparin ciltaltına injekte edilir. Bu uygulama kan pıhtılaşma zamanında çok az bir artma yaparak tromboz oluşmasını ve gelişmesini yeterli derecede önler; aPTZ testinin sık olarak yapılmasına gerek yoktur. Uygulama postoperatif tromboz profilaksisi için yapılıyorsa 5000 ünitelik ilk doz ameliyattan 2 saat önce injekte edilir, hasta ayağı kalkana veya duruma göre hastaneden çıkana kadar 8 veya 12 saatte bir devam edilir. Varfarinin antikoagülan etkisi geç başlayacağından varfarine başlarken heparine de başlanır; heparine 5 gün ve varfarine, yaptığı İNR azalması peşpeşe 2 gün terapötik hedef düzeyde olana kadar devam edilir.

Genel cerrahi girişimleri ile ilgili olarak yapılan düşük doz heparin uygulamasının derin ven trombozu insidensini % 25'ten, % 10'a düşürdüğü yani % 60'lık bir azalma sağladığı bildirilmiştir (Consensus Conference, 1986). Klinik olarak belirgin pülmoner embolizmi ise, yaklaşık yarı yarıya azaltır. Fatal pülmoner embolizm riski % 0.7'den % 0.2'ye düşer. A.B.D.'de 16.000 hastayı içine alan 70'den fazla klinik denemenin toplu olarak yapılan değerlendirilmesinde, ameliyattan bir kaç saat önce başlatılan ve bir hafta kadar sürdürülen düşük–doz heparin uygulamasının **(perioperatif uygulama),** aşırı kanama insidensini % 2 kadar artırmasına karşılık pülmoner embolizm insidensini % 50, derin ven trombozu insidensini ise % 65 oranında düşürdüğü saptanmıştır (Collins ve diğ., 1988).

Aynı amaçla yapılan **çok–düşük–doz heparin uygulamasında** ameliyattan sonra 3–4 gün devamlı olarak 1 ünite/kg/saat hızında heparin **i.v. infüzyonla** uygulanır ve kan pıhtılaşma zamanını izlemeye gerek yoktur. Bu hesaba göre günde 70 kg ağırlığındaki bir insana verilmesi gereken günlük toplam doz 1680 ünitedir. Heparinin i.v. uygulanmasının artık aralıklı rutin i.v. injeksiyon şeklinde yapılması tavsiye edilmemektedir.

DVT profilaksi ve tedavisinde **DMAH,** yan tesir profilinin daha elverişli olması nedeniyle bayağı heparine tercih edilebilir.

Ven trombozunun profilaksisi ve tedavisi için, heparinle birlikte cilt–altına injeksiyon suretiyle **dihidroergotamin (DHE) mezilat** da kullanılabilir; bu ilaç venokonst-

riktör etkisiyle venöz kan akımını hızlandırabilir ve ayrıca heparinin plazma konsantrasyonunu artırır (ilave bilgi için bk. 11. Baskı, s.501). Venöz tromboembolizm profilaksisinde düşük doz heparin veya heparin/dihidroergotamin tedavisinin **alternatifleri**, oral antikoagülan (varfarin gibi) veya dekstran (i.v. infüzyonla) tedavisidir (bkz. 47. Konu). Bunlarla birlikte bacaklara **eksternal pnömatik kompresyon** uygulanması veya **gradient elastik çorap** giydirilmesi, heparin ve diğer ilaçların etkinliğini artırır. **Varfarin'in** tromboembolizm tedavisinde kullanılışına daha önce değinilmiştir. Düşük doz (protrombin zamanını kontrolun 1.4 katını aşmayacak şekilde yükselten) varfarin, düşük doz heparinle birlikte uygulanabilir. Derin ven trombozunu ve buna bağlı pülmoner embolizmi önlemede **aspirin ve benzeri antiagregant ilaçların** tek başlarına bir yararı yoktur.

(ii) Akut myokard infarktusu ve diğer koroner sendromları: Akut myokard infarktusu sırasında nekrozlu myokard bölgesinin iç yüzünde **mural trombus** oluşması ve buna bağlı tromboembolik komplikasyonlar ve ayrıca staza bağlı olarak bacak venlerinde tromboz gelişmesi gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu durumu önlemek için 12 saatte bir ciltaltına 12.500 ünite heparin injekte edilir ve buna en az 10 gün devam edilir. Heparin yerine DMAH kullanılabilir.

Bu durumda yüksek ve orta riskli hastalarda heparinle birlikte **aspirin** verilmesi esastır (başlangıçta 150–300 mg, sonra günde 75–150 mg). Ayrıca klopidogrel ve glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonisti ilaçlar da verilebilir (bkz. s. 525).

Akut dönem geçtikten sonra, yeni bir infarktus oluşmasını önlemek **(sekonder profilaksi)** için, antitrombotik ilaç olarak, oral antikoagülan kullanılabilir; ancak daha az riskli olan antitrombositik ilaç uygulanması (aspirin±dipiridamol gibi), oral antikoagülanlara tercih edilir. Ayrıca myokard infarktusunun sekonder profilaksisi için beta–blokör ilaçlar ve statinler de kullanılabilir (bkz. 43. ve 44. Konu).

Stabil–olmayan ("unstable") anginada ve **ST yükselmesiz infarktus** (eski adıyla Q–dalgasız infarktus)'ta koroner arter içinde, henüz lümeni tam kapamamış bir trombus vardır; bu nedenle mümkün olduğu kadar erken **i.v. heparin infüzyonu**na (1000 Ü/saat hızında) başlanması, bu durumun myokard infarktusuna veya refrakter angina'ya dönüşme sıklığını azaltır. Heparin yerine DMAH (ciltaltına 2–8 gün 12 saatte bir 100 ünite/kg enoksaparin gibi) injeksiyonu yapılabilir. Birlikte **aspirin** de verilir (başlangıçta 150-300 mg, sonra günde 75-150 mg). Ayrıca diğer antitrombositik ilaçlar (klopidogrel ve gerekiyorsa **glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri)** uygulanır. Buna ileride s. 506'da da değinilmiştir. Refrakter olgularda **perkütanöz transluminal koroner anjioplasti** uygulanabilir.

(iii) Romatizmal kalp kapakçığı hastalıkları: Özellikle infektif endokardit ve mitral darlığında, kalp kapakçıklarında trombus oluşmasına ve bunların kopmasına bağlı olarak çeşitli organlarda emboli meydana gelmesi sık görülür. Bunların önlenmesinde oral antikoagülanlar veya düşük–doz heparin ile yapılan tedavi başarılı olur.

(iv) Kalp ile ilgili diğer durumlar: Atriyum fibrilasyonunda atriyumların ritmik kasılmaları durmuştur. Bu durum atriyum çeperinde sıklıkla trombus oluşmasına yol açar. Sol atriyumdan kopan taze trombuslar (emboli) beyin damarlarını tıkayarak **inme**ye neden olabilir. Atriyum fibrilasyonlu hastada inme riski yılda ortalama %5 dolayındadır; yaşlanma ile risk artar. ABD istatistiklerine göre iskemik inme gelişen hastaların %15–30'u atriyum fibrilasyonu olanlardır. Bu nedenle söz konusu hastalarda oral antikoagülan ile ve riski düşük olanlarda aspirin ile profilaksi önemlidir. Ayrıca, atriyum fibrilasyonunun antiaritmik ilaçlarla normal ritme dönüştürülmesinden önce antikoagülan tedavi ile taze trombus oluşmasının önlenmesi gerekir. Paroksismal atriyum fibrilasyonunda risk düşük olduğu için böyle bir profilaksiye gerek yoktur. Kalp kapakçığı **protezlerinin takılmasın**dan veya **koroner arter baypas ameliyatın**dan sonra da uzun bir süre antikoagülan tedavi yapılması gerekir. Bu, oral antikoagülanlarla veya heparin ile yapılır. Bu indikasyonda, tedaviye antitrombositik ilaçlar da ilave edilebilir.

(v) Serebrovasküler hastalıklar: İskemik inmenin (trombotik inme) veya diğer adıyla hemorajik-olmayan inmenin) tedavisinde beynin lezyonlu bölgesini besleyen arter dalında aterosklerotik plak üzerinde oluşmuş trombusun büyümesini ve emboli olasılığını engellemek ve lezyon bölgesindeki iskemik alanın genişlemesini önlemek için heparinler ve akut dönem geçtikten sonra oral antikoagülan verilir. Trombolitik ilaçlarla pıhtının eritilmesi daha

TABLO 45.1
Tromboembolizme predispozisyon yaratan risk faktörleri[1]

A. Kazanılmış risk faktörleri:
- Postoperatif veya posttravmatik immobilizasyon
- Stazis (konjestif kalp yetmezliği, myokard infarktusu, kardiyomyopati, konstriktif perikardit, anazarka)
- Sepsis
- Kanser
- Obezite
- Yaşlılık (yaşlanma ile orantılı bir şekilde 40 yaş veya daha yukarısı)
- İnme
- Daha önce geçirilmiş tromboembolizm
- Estrojen tedavisi
- Nefrotik sendrom
- Lupus antikoagülanı varlığı[2]
- Antikardiyolipin antikor oluşması[2]
- Paroksismal noktürnal hemoglobinüri
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Polisitemia rubra vera

B. Kalıtsal risk faktörleri:
- Antitrombin III eksikliği[3]
- Protein C eksikliği[3]
- Protein S eksikliği[3]
- Disfibrinojenemi
- Plazminojen veya plasminojen aktivasyonu bozuklukları

1. Consensus Conference (1986)'dan kısmen değiştirerek alınmıştır. 2.Edinsel kan protein defektine bağlı trombozların en sık görülen nedenidir. Bu iki durum ortak bir adla **antifosfolipid tromboz sendromları** diye adlandırılır. 3.Edinsel olarak da gelişebilir.

etkili bir tedavi yaklaşımıdır; ancak hemoraji riski, trombolitik tedavide heparin tedavisine göre yaklaşık 10 kez daha fazladır (%2 dolayında).

İskemik inme sık görülen bir ölüm ve özellikle sakatlık nedenidir. ABD'de yıllık insidens 2000'lerin başında 730.000'dir ve bunların %73–86'sı iskemik inmedir. Akut dönemi atlatanların yaklaşık %50'ye varan bir kısmı sakat kalır ve bunların da 1/3'ünde günlük işlevleri için yardımcı gerekir. Yukarıdaki ilaçlar **hemorajik inmede kontrindike**dir; bu nedenle kullanılabilmeleri için hemorajik inme olasılığı görüntüleme yöntemleri ile tamamen dışlanmış olmalıdır. Antikoagülan ilaçlarla yapılan tedavi trombusu ortadan kaldırmaz ve inmeyi düzeltmez; ancak serebral venlerde oluşan staza bağlı olarak gelişebilecek akciğer embolizmini önleyebilir. Bunun için düşük molekül ağırlıklı heparinler, heparine tercih edilir. Serebral embolizme bağlı inmelerde ve diğer nörolojik bozukluklarda, heparin veya oral antikoagülan uygulanması, embolinin yeniden oluşmasını ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltır.

Geçici serebral iskemik nöbetlere karşı, daha az riskli olan antitrombositik tedavi etkili bulunduğu için, aspirin veya dipiridamol uygulanması antikoagülan tedaviye tercih edilir.

(vi) Periferik arter hastalıkları: Bu durumlarda antikoagülan tedavinin yeri tartışmalıdır. Ancak akut tıkanmalarda, DVT için belirtilen şekilde heparin uygulaması yapılır.

(vii) Gebelik: Gebelik tromboembolizm riskini yaklaşık 5–6 kez artırır. Daha önceki gebeliklerinde veya oral kontraseptif kullandığı sırada tromboembolizm geçirenler, ilerlemiş varisleri bulunanlar veya kalp hastalığı ya da diyabeti olanlar gibi **riskli gebelerde,** tromboembolizm oluşmasını önlemek için gebelik sırasında profilaktik antikoagülan uygulanması gerekebilir. Bunun için düşük–doz heparin, oral antikoagülanlara tercih edilir. Özellikle gebeliğin ilk üç ayında ve doğuma yakın, oral antikoagülanlardan kaçınılmalıdır. **Postpartum tromboembolizm** tedavisi için de heparin kullanılır. Oral antikoagülanların güçlü teratojenik etkilerinden doğan sakıncalarına daha önce değinilmiştir.

(viii) Diğer durumlar: Kalp ve damar üzerindeki cerrahi girişimler, kardiyopülmoner kateterizasyon ve hemodiyaliz gibi işlemler sırasında ve organ transplantasyonu ameliyatları yapılırken heparin ile antikoagülasyon yapılır ve yeterli bir süre devam ettirilir. Açık kalp ameliyatları sırasında yapılan **ekstrakorporeal sirkülasyonun** (vücutdışı dolaşımın) sürdürülmesi için, ayrıca, donör kanına heparin (sitrat yerine) katılır. Heparin, dissemine intravasküler koagülasyon tedavisinde eğer kesin olarak tanı konulmuşsa kullanılır. Kalıcı ven kateterindeki trombozu önlemek için günde 2 mg düşük dozda varfarin verilmesi yeterli olabilir.

II. Antitrombositik İlaçlar

Hemostaz (kanama durması) olayında ve arteriyel trombusların başlatılmasında ve gelişmesinde trombositlerin önemine bu konunun başında değinilmiştir. Trombositlerin trombus oluşumu ile ilgili iki önemli fonksiyonu, aktive edildikleri zaman, endotel lezyonu olan damar bölgesine yapışmaları **(adezyon)** ve birbirlerine yapışıp kümelenmeleri **(agregasyon)**dur. Trombositlerin agregasyonu sonucu kanda oluşan serbest kümeler **mikroembolilere** de neden olabilirler. Trombosit aktivasyonu, adezyonu ve agregasyonu olayları bu konunun başında ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Trombositlerin agregasyonu in vitro olarak **trombosit agregometresi** ile ölçülür; bu alet trombositten zenginleştirilmiş plazmadan geçirilen ışığın şiddetindeki değişikliği ölçer. Agregasyon olduğunda geçen ışığın şiddeti artar. Trombositlerin çepere yapışması ise cam üzerinde veya subendoteliyal doku üzerinde in vitro olarak değerlendirilir. Ancak bu olayı agregasyondan soyutlanmış olarak incelemek zordur. Antitrombositik ilaçlar **kanama süresini artırırlar,** fakat antikoagülan ilaçların aksine **tam kanla yapılan pıhtılaşma testlerini bozmazlar.**

Trombositlerin in vivo aktivasyonu: Antitrombositik ilaçlar, kendileri ile ilgili bölümde belirtilen mekanizmalarla trombosit aktivasyonunu inhibe ederek antitrombotik etki yaptıkları için burada trombosit aktivasyonu ve ona eşlik eden **trombosit adezyonu (yapışması) ve agregasyonu (kümelenmesi)** olaylarından kısaca söz edilecektir.

Trombositler arter çeperinde endotel zedelendiği veya yırtıldığı zaman (aterom plağının yırtılması durumunda olduğu gibi), kan ile temasa gelen subendotelyal yapılara yapışırlar ve bunun sonucu aktive edilirler. Yapışma trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib/Ix'in **dokudaki von Willebrand faktörü ile etkileşmesi** ve kan akımının yavaş (sürtünmenin az) olduğu durumlarda trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ia/IIb'nin dokudaki kolajene bağlanması suretiyle olur. Yapışan trombositler, çevrelerindeki diğer trombositleri **üç mekanizma** ile aktive ederek kendilerine bağlarlar ve böylece damar çeperindeki pıhtı (trombus) büyümeye başlar: **(i)** Aktive trombositler, **pıhtılaşma faktörlerinin** kendi yüzeyleri üzerinde toplanmasını sağlayarak orada trombin oluşumunu hızlandırırlar. Trombin bir taraftan diğer trombositleri aktive eder, diğer taraftan da pıhtılaşma faktörleri ile etkileşerek pıhtılaşmaya neden olur. **(ii)** Aktive edilen trombositlerin içindeki depo granüllerinden **adenozin difosfat** (ADP) salıverilir ve çevredeki trombo-

TABLO 45.2
Oral antikoagülan ilaç dozunu etkileyen hasta ile ilgili faktörler

1. Dozun azaltılmasını gerektirenler		2. Dozun artırılmasını gerektirenler	
Kadın hasta	Böbrek bozukluğu	Miksödem	Hepatobiliyer hastalık
Yaşlı hasta	Konjestif kalp yetmezliği	K vitamininden zengin diyet (meyva ve sebzesi bol diyet)	
Ufak yapılı hasta	Cerrahi girişimden sonraki dönem		
Akut hastalıklar,	Tirotoksikoz		
	Pireksi		

sitleri ADP reseptörleri üzerinden aktive eder. **(iii)** Aktive edilmiş trombositler membranlarında fosfolipaz A_2 enziminin aktivasyonu sonucu membran fosfolipidlerinden üretilen araşidonik asidden güçlü bir trombosit uyarıcısı olan **tromboksan A_2** (TxA_2, bkz. 89. Konu) sentez ederler ve salıverirler.

Salıverilen bütün bu agonistler trombosit yüzeyinde en fazla bulunan reseptör türü olan **glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerin*** konformasyonunu değiştirerek onları aktive ederler. Bu reseptörler fibrinojeni ve von Willebrand faktörünü bağlayan reseptörlerdir. Uzun fibrinojen molekülleri bir ucuyla bir trombositin yüzeyindeki, diğer ucuyla öbür trombositin yüzeyindeki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlere bağlanır ve böylece trombositler arasında, aşağıda açıklandığı gibi **çapraz-bağlar** oluşturarak agregasyona neden olurlar.

Arter çeperinde trombus oluşumunu antitrombositik ilaçlar önemli derecede önlerler. Bu etkinlik bakımından, kombine kullanıldıklarında aralarında aditif nitelikte sinerjistik etkileşme olur. Ancak daha önceki pekçok denemede aspirin, etkisini artırdığı varsayılarak dipiridamolla birlikte kullanılmış ise de artık bunun doğru olmadığı anlaşılmıştır (Antitrombotic Trialists's Collaboration, 2002). Tiklopidinin klinik etkililiği aspirininkine benzer. Klopidogrel daha etkilidir. Ancak çok sayıdaki denemenin verilerini toplayan yukarıdaki meta–analiz çalışmasında aspirin ile tiklopidin ve klopidogrel arasında ciddi damar komplikasyonlarını (olaylarını) önleme bakımından fazla bir fark bulunmamıştır. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri en güçlü (aynı zamanda yüksek fiyatlı) antitrombositik ilaçlardır ve esas olarak akut koroner sendromlarının (yani stabil-olmayan angina, ST yükselmesiz myokard infaktusu ve gerekirse ST yükselmeli myokard infarktusunun) tedavisinde hastanelerde parenteral kullanılırlar. Diğerleri ağızdan kullanılır. Antitrombositik etkinliklerinin derecesine paralel bir oranda seyrek de olsa majör kanama yapabilirler. Dipiridamol tek başına etkililiği bulunup bulunmadığı tartışmalı olan bir ilaçtır.

1. ASPİRİN

Analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır (bkz. 69. Konu). Ufak dozlarda (günde bir kez 75–300 mg p.o.) alındığında trombositlerin yapısal (konstitütif) bir enzimi olan siklooksijenaz I (COX–I, prostaglandin G/H sentaz I) enzimini selektif ve güçlü bir şekilde inhibe eder; inhibisyonun moleküler mekanizması, enzimin peptid zincirinin 529 sayılı konumundaki tek bir serin rezidüsünün hidroksil grubunun aspirinden transfer edilen asetil grubu tarafından geri-dönüşsüz olarak asetillenmesidir. Bu nedenle aspirin tarafından trombosit siklooksijenazı geri-dönüşsüz olarak inhibe edilir. Damar endotelinde anti–agregant etkili prostasiklin'in sentezini yapan siklooksijenaz üzerindeki inhibitör etkisi zayıftır. Bu inhibisyon sonucu trombositlerde tromboksan (TxA_2) sentezi azalır veya tamamen durur. Normal gönüllülerde ve aterosklerotik hastalarda, serum tromboksan B_2 (tromboksan A_2'nin inaktif metaboliti) düzeyindeki ve idrarda tromboksan metabolitlerinin itrahındaki azalma üzerinden yapılan ölçümlerle, ağızdan tek doz olarak 5–100 mg doz aralığında verilen aspirin'in trombositlerin siklooksijenaz etkinliğini doza–bağımlı bir biçimde inhibe ettiği saptanmıştır. Tek doz aspirinin yaptığı geri-dönüşsüz inhibisyon, **yeni yapılan trombositler, inhibe edilenlerin yerini alana kadar** trombosit ömrü boyunca (yaklaşık 8–10 gün) tam olarak **ortadan kalkmaz.** Bu durum aspirin gibi sistemik dolaşımdaki yarılanma ömrü 20 dakika olan bir ilacın neden günde tek doz verilmesi ile bile, terapötik etki yaptığını ve günde bir verilen düşük aspirin dozlarının neden kümülatif etki oluşturduğunu açıklar. Aspirin'in **damar endotelindeki** enzim üzerinde yaptığı **inhibisyon geri-dönüşsüz değildir;** çünkü buradaki enzim yeni protein sentezi ile rejenere olabilir.

Yukarıda belirtildiği gibi, aspirin trombositlerin agregasyonunu önlediği halde, çepere yapışmalarını önleyemez. Şurası da belirtilmelidir ki aspirin tarafından tromboksan A_2 oluşumunun güçlü bir şekilde bloke edilmesi, onun trombosit fonksiyonu üzerinde güçlü bir etki yaptığı anlamına gelmez. Çünkü trombositlerin agregasyonunda tromboksan A_2'nin önemi kısıtlıdır ve bu olayda daha başka faktörler de rol oynarlar. Nitekim aspirin ile inhibe edilmiş trombositlerde ve siklooksijenaz eksikliği bulunan hastalardan alınan trombositlerde trombin, tam bir agregasyon ve salıverme reaksiyonu oluşturabilir. Aspirinin trombositlerin üzerindeki etkisi genelde orta derecededir.

Trombosit siklooksijenazını, damar endotelindeki prostasiklin sentezini yapan siklooksijenaza göre **daha fazla inhibe etmesinde** aşağıdaki iki olayın rol oynadığı ileri sürülmüştür: (i) Damar endotel hücresinde, trombositlerden farklı olarak, çekirdek bulunduğundan orada inhibisyon geri-dönüşsüz değildir ve inhibe edilen enzimin yerine yeni enzim sentez edilir. (ii) Ağızdan alınan aspirin, barsaktan absorbe edilmesinden sonra portal dolaşımda yüksek bir konsantrasyonda değişmemiş şekilde bulunur. Karaciğerden geçerken hızlı bir şekilde asetil grubunu kaybedip salisilata dönüşür; farmakokinetik bir deyimle önemli ölçüde ilk–geçiş eliminasyonuna uğrar. Bu nedenle sistemik dolaşımda aspirin, daha ziyade salisilat şeklinde bulunur; portal dolaşımdaki kanda değişmemiş aspirin konsantrasyonu, sistemik dolaşımdakinden 10–15 kat daha yüksektir (Cerletti ve diğ., 1987). Böylece portal dolaşımdan sürekli geçen trombositlerle, aspirin etkin asetillenmiş şeklindeyken ve dokuların kapiler endoteli ile etkisiz asetilsiz şeklindeyken temasa gelir.

İnsanlarda yapılan incelemelerde aspirin'in belirgin antitrombositik etkili en küçük dozu 0.5 mg/kg (30–50 mg) bulunmuştur. Ancak erişkine 30–50 mg dozunda günde bir kez verilen aspirin'in trombositlerde tromboksan A_2 biyosentezini tümüyle bloke etmesi, 7–10 günlük bir uygulamadan sonra mümkün olur. **Akut olmayan durumlardaki profilaktik uygulamalarda günde 75–150 mg aspirin,**

* Glikoprotein IIb/IIIa reseptörler, yapıları nedeniyle bu adı almıştır. Farmakolojide reseptörler genellikle kendilerine az veya çok selektif şekilde bağlanan doğal ligandlara göre adlandırılırlar; örneğin asetilkolin reseptörleri veya kolinerjik reseptörler ya da adrenalin reseptörleri veya adrenerjik reseptörler gibi. Ancak söz konusu reseptörler ligandlarına göre değil kimyasal yapılarına göre adlandırılmıştır. Çünkü bunların, önce kimyasal yapıları belirlenmiş ve reseptör oldukları daha sonra anlaşılmıştır. Doğal ligandlarının başlıcaları **fibrinojen** ve **von Willebrand faktörü** molekülleridir.

daha düşük dozdaki uygulamadan daha etkilidir ve en az, daha yüksek dozdaki aspirin kadar etkilidir. Profilaktik uygulama 50 yaşını geçmiş olanlarda, diyabetiklerde, 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski %20 veya daha fazla olanlarda, kardiyovasküler hastalığı olanlarda, bu arada koroner baypas ameliyatı geçirenlerde, stabil angina, atriyum fibrilasyonu ve periferik arter hastalığı olanlarda uygulanır. Akut koroner sendromlar gibi akut durumlarda, çabuk olarak antitrombositik etki sağlamak için aspirin ilk gün, antitrombositik etki için yükleme dozu olan 200-300 mg dozunda (tercihan ağızda çiğnendikten sonra veya ezilip su ile karıştırılarak yutulmak suretiyle bir kezde ağızdan verilir ve sonra 75-150 mg'lık idame dozuna geçilir. Bu durumlarda aspirine klopidogrel de eklenebilir. Dozun gereksiz olarak artırılması yan tesir insidensini ve şiddetini artırır.

En sık görülen **yan tesirleri** gastrointestinal sistem (özellikle mide) ile ilgili olanlardır (bkz. 66. Konu). Aspirin'in trombositlerde tam bir siklooksijenaz inhibisyonu yapması, agregasyonun inhibisyonu sonucu **kanama süresinde uzama**ya neden olur. Tek doz olarak ağızdan verilen 300 mg aspirin normal kimselerde kanama süresinde 4–7 gün süren bir uzamaya neden olur. Predispozisyon varsa aspirin spontan kanama yapabilir; bunun durdurulması için **trombosit konsantratı transfüzyonu** tavsiye edilir.

Bütün aspirin-benzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar/NSAİİ'ler (ibuprofen, naproksen, indometasin ve diğerleri) trombositlerde tromboksan A_2 sentezini ve dolayısıyla trombositlerin tromboz yapma işlevini inhibe ederler ve kanama süresini (zamanını) uzatırlar. Ancak bu inhibitör etki aspirinin yaptığının aksine geri-dönüşlüdür ve ilaç vücuttan atılınca ortadan kalkar. Antitrombositik olarak aspirin kullananlarda birlikte NSAİİ'ler kullanılırsa bunların çoğu, aspirinin antitrombositik etkinliğini önlerler; bu, olasılıkla, aspirinin COX-1 enzim molekülündeki etki yerine ulaşmasını engellemelerine bağlıdır. Ancak NSAİİ tek dozda kullanılacaksa ve aspirin ondan en az 2 saat önce verilirse bu engelleme olmaz ve antitrombositik etki azalmaz. NSAİİ sürekli veriliyorsa engelleme olur. Diklofenak ve COX-2'ye selektif NSAİİ'ler (selekoksib ve diğerleri) ve parasetamol birlikte verilen aspirinin söz konusu etkisini önlemez.

Aspirinin antitrombositik dozdaki risklerine ileride klinik farmakoloji bölümünde değinilmiştir.

2. ADP RESEPTÖRÜ ANTAGONİSTLERİ

Bu grupta tienopiridin türevi üç ilaç bulunur. İlk bulunan ilaç tiklopidindir. Yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Halen bu grupta **klopidogrel, prasugrel** ve **tikagrelor** adlı üç ilaç bulunur.

Damar çeperindeki zedelenme sonucu **trombositlerden salıverilen adenozin difosfat (ADP)**, trombositlerin yüzeyinde yerleşmiş olan $P2Y_{12}$ tipi purinerjik resepörleri uyararak trombositleri aktive eder ve onların kümelenmesine (agregasyonuna) neden olur. Böylece, zedelenen bölgede kanama durdurulmaya çalışılır. ADP reseptör antagonisti ilaçlar adı geçen reseptörleri bloke ederek, başka bir deyişle ADP'yi antagonize ederek **trombosit agregasyonununu ve damar çeperinde pıhtı oluşmasını** önlerler. İlaçların bu etkisine **anti-agregant etki** adı verilir.

Bu ilaçlar ön-ilaçtırlar ve vücutta metabolize edilerek aktif metabolitlerine dönüştürülürler. Dönüşüm karaciğerdeki CYP2C19 enzimi tarafından yapılır; bu enzim genetik polimorfizm gösteren bir enzimdir (bkz. 13. Konu). Enzim etkinliği düşük olan kimselerde söz konusu ilaçların etkinliği azalır.

Trombositler yukarıda açıklanan başlangıçtaki aktivasyonu, diğer paralel yolaklar üzerinden de (TxA_2 salıverilmesi ve trombin oluşması) sürdürdüklerinden, bu ilaçlarla bir aktivasyon yolağının bloke edilmesi kısıtlı ölçekte antitrombositik etki oluşturur. Ancak, TxA_2 yolağını bloke eden aspirin ile birlikte verilirlerse **sinerjistik etkileşme** gösterirler ve daha güçlü antitrombositik etki yaparlar. Tek başlarına antitrombositik etkinlikleri, aspirininkinden önemli derecede fazla değildir, daha yüksek fiyatlı ilaçlardır. Etkileri verilmeye başlandıktan sonra hemen değil, gecikmeyle ortaya çıkar.

Koroner kalp hastalığı, iskemik inme, reversibl iskemik nörolojik defisit veya geçici iskemik atak (TİA) ya da periferik arter hastalığı (intermitent klodikasyon) bulunan veya öyküsü olan hastalarda iskemik olayları önlemek için kullanılırlar. Aspirin alamayan hastalarda antitrombositik olarak onun alternatifidirler. Bu indikasyonlarda daha etkili olan ve güvenliliği daha iyi olan clopidogrel tercih edilir.

Kullanılış yerlerine ve klinik etkililiklerine ileride klinik farmakoloji ile ilgili kısımda değinilmiştir.

Klopidogrel: Düşük doz aspirin ile kombine edilerek aşağıdaki indikasyonlarda kullanılır: (i) ST-yükselmesiz akut koroner sendromun tedavisi ve tromboembolik olayların önlenmesi (bu durumda aspirinle kombine olarak 12 aya kadar verilir, 12 ayın ötesinde yararı olduğuna dair halen kanıt yoktur). (ii) ST-yükselmeli akut myokard infarktusunun tedavisi (bu indikasyonda en az 4 hafta verilir, optimum tedavi süresi saptanmamıştır. (iii) Perkütan koroner girişim yapılacak hastalarda tromboembolik olayların önlenmesi (hasta daha önce klopidogrel almıyorsa, 300 mg yükleme dozu ile uygulamaya başlanır, yükleme dozunun 600 mg olması etkinir daha erken başlamasını ve daha fazla olmasını sağlar) ve (iv) Varfarin uygulanmasının uygun olmadığı atriyum fibrilasyonu hastalarında aterotrombotik ve tromboembolik olayların önlenmesi ve (v) Periferik arter hastalığında ve myokard infarktusu ve inmeden sonra, aterotrombotik olayların önlenmesidir.

Klopidogrel yukarıda yazılı (iv) ve (v) sayılı indikasyonlarda ağızdan her gün günde bir kez 75 mg verilir. Diğer üç indikasyonda başlangıçta 300 mg verilerek yükleme yapıldıktan sonra günde bir kez 75 mg uygulanır.

Prasugrel: Yeni kullanıma girmiş klopidogrel benzeri bir ilaçtır. Onun gibi ADP tarafından indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe eder. Aspirin ile kombine edilerek perkütan koroner girişim yapılacak hastalarda aterotrombotik olayları önlemek için kullanılır. Trombositlerin $P2Y_{12}$ reseptörlerine geri-dönüşsüz olarak bağlandığı için, etkisi uzun sürer, tedavi kesilince etkisi ve kanama riski 7 gün daha devam eder. Elektif cerrahi girişim yapılacak hastalarda ameliyattan 7 gün önce kesilmelidir. Vücutta aktif metabolitine dönüşü klopidogrele göre daha hızlı olur, tedaviye başlanınca etkisi daha çabuk başlar. Dönüşümü, CYP2C19 polimorfizminden clopidogrele

göre daha az etkilenir. Bu enzimin prasugrelin dönüşümündeki önemi klopidogrel ile olduğundan daha azdır. Klopidogrele göre daha güvenli bir ilaçtır. Bu ilaçla tedavi edilen tedavi edilen akut koroner sendromlarında ve inmede, stent trombozu ve kardiyovasküler ölüm riski klopidogrel ile olduğundan, daha az bulunmuştur. Fakat ölümcül ve yaşamı tehdit eden kanama insidensi prasugrel verilenlerde daha yüksektir.

Prasugrel ağızdan başlangıçta aspirinle birlikte bir kez de 75 mg, sonra 60 kg'dan yukarı olanlarda günde bir kez 10 mg, bu sınırın altında olanlarda 5 mg verilir.

Tikagrelor: Doğrudan etki yapan, aktif metabolite dönüşmesi gerekmeyen bir ADP antagonistidir. Yapıca adenozin analoğudur ve trombositlerin $P2Y_{12}$ reseptörlerine geri-dönüşlü olarak bağlanır. Etkisi klopidogrele göre daha çabuk başlar ve daha çabuk geçer. ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunu daha istikrarlı bir şekilde önler.

Akut koroner sendromların tedavisinde kullanıldığında tedavi sonrası bir yıl içindeki kardiyovasküler ölüm ve myokard infarktusu insidensi klopidogrel ile tedavi edilenlerde olduğundan daha az olmuştur. Büyük (majör) kanama insidensi bakımından fark bulunmamıştır. Ancak küçük (minör) kanamalar daha sık olmuştur. Tikagrelor, ağızdan başlangıçta bir kezde 180 mg, sonra günde 2 kez 90 mg verilir. Kalpte ritm bozuklukları ve astma yapabilir. Yakın zamanda travma veya ameliyat geçirenlerde (kanama riski bakımından) ihtiyatlı kullanılmalıdır. Elektif ameliyat yapılacak hastalarda ilaç 7 gün önceden kesilmelidir.

3. TROMBOSİT GLİKOPROTEİN IIb/IIIa RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Arter çeperinde trombus oluşumunda önemli rolü olan **trombosit agregasyonu olayının son basamağını** inhibe ederler (Şekil 45.3). Bu nedenle agregasyonda kısmi inhibisyon yapan aspirin ve klopidogrelden daha fazla etkilidirler. Çünkü bu basamakta agregasyon için paralel bir yolak yoktur. Trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin trombosit agregasyonundaki önemine daha önce değinilmiştir.

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri pahalı ilaçlardır. Sadece, stabil-olmayan anginada ve ST yükselmesiz myokard infarktusunda, tam tıkanmalı akut myokard infarktusu gelişmesini önlemek için, en son göğüs ağrısı nöbetini izleyen 24 saat içinde kullanılır. Ayrıca mortalitesi ve başarısızlık riski yüksek **koroner arter üzerindeki girişimlerde** trombus ile damar tıkanmasını önlemek için verilebilir. Genellikle **düşük doz heparin ve aspirin ile birlikte** kullanılırlar. Bu indikasyonlarda maliyetçe etkinliklerinin yeterli olması, fiyatlarının yüksek oluşunu telafi eder. Serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve akut akciğer embolizmi gibi koroner-dışı durumlarda klinik etkililikleri belli değildir.

Sözkonusu reseptör antagonisti ilaçların **3 tipi** vardır: (i) **anti-reseptör antikorlar** (absiksimab), (ii) fibrinojenin RGD bölgesine yapıca benzeyen **siklik heptapeptid yapılı RGD analogları** (eptifibatid) ve (iii) **peptid–olmayan RGD analogları** (tirofiban ve lamifiban). Bunların hepsi glikoprotein IIb/IIIa reseptörlere bağlanmak için fibrinojen ve von Willebrand faktörü molekülleri ile yarışırlar ve onların bağlanmasını önlerler. **Ortak yan tesirleri** büyük ve küçük kanamalar, buna bağlı intrakranyal kanama ve inme ve trombositopenidir.

Absiksimab, rekombinat DNA teknolojisi ile fare hücrelerinde reseptöre karşı oluşturulan monoklonal antikorun Fab parçasının, asıl antikor işlevine sahip değişken kısmının insan immün globulininin özgül–olmayan sabit kısmına monte edilmesi ile elde edilen **kimerik (humanize)** bir antikordur. Sadece trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptörü değil, damar endotel hücrelerinde, trombositlerde ve damar düz kaslarında bulunan **vitronektin reseptörlerini** de bloke eder; vitronektin reseptörü bir **integrin türüdür.**

Absiksimab, reseptörü geri-dönüşsüz olarak kapatır. Tek doz halinde i.v. verilir ve antiagregant etkisi 15 gün kadar devam eder. Antikor oluşturması nedeniyle bir kezden fazla kullanılamaz.

Tirofiban, küçük moleküllü peptid–olmayan bir antagonisttir. İntravenöz infüzyonla başlangıçta 30 dakika boyunca dakikada 0.4 μg/kg hızında, daha sonra 0.10 μg/kg hızında toplam 48 saat verilir (maksimum süre 108 saat).

Eptifibatid, akut koroner sendromlarda 180 μg/kg i.v. injeksiyonla, ardından 2μg/kg dakika hızında genellikle 72 saat kadar i.v. infüzyonla verilir. Perkütan koroner girişimlerde daha düşük dozda kullanılır.

4. DİPİRİDAMOL

Koroner vazodilatörü olarak çıkarılmış, fakat bu bakımdan etkisiz bulunmuş bir ilaçtır. Trombositlerin adezyonunu ve agregasyonunu inhibe eder. Bu etkisi, trombositlerde **fosfodiesterazı** inhibe etmesi sonucu siklik AMP düzeyini artırmasına bağlı olabilir; ayrıca, alyuvarların ve diğer hücrelerin adenozin uptake'inin dipiridamol tarafından inhibe edilmesi sonucu kanda **adenozin etkinliğinin** artması ve bu endojen maddenin trombosit adenilil siklazını aktive etmesi de sAMP düzeyinin artırılmasında rol oynayabilir. Trombositlerin adenilil siklazını aktive eden **prostasiklin'in** antiagregant etkisini potansiyalize eder. Dipiridamol trombositlerin özellikle yabancı yüzeylere yapışmasını önler ve zedelenmiş damar çeperinde yapışmayı önleme bakımından zayıf etkilidir. Aspirinle **sinerjistik etkileşme** gösterdiği ileri sürülmüşse de birçok klinik denemede kanıtlanamamıştır. Ancak hala iskemik inme ve geçici iskemik atakların önlenmesi için, özellikle yavaş salımlı tablet şeklinde, aspirinle birlikte kullanılır. Antitrombotik ilaç olarak birçok indikasyonda denenmişse de halen yararlı olabileceği genellikle kabul edilen diğer bir indikasyonu, kalp kapakçığı protezi takılan hastalarda kapakçık üzerinde trombus oluşumuna bağlı tromboembolik olayların önlenmesidir. Bu amaçla genellikle oral antikoagülanla veya aspirinle birlikte yardımcı ilaç olarak kullanılır. Bazı ülkelerde 25 mg aspirin ve 200 mg dipiridamol içeren kombine tableti pazarlanmıştır.

Dipiridamol ağızdan günde 300-600 mg dozunda 3 veya 4'e bölünerek aç karna verilir.

Özel bir kullanılış yeri, talyum-201 veya teknesyum-99m injekte ederek yapılan myokardiyal perfüzyon sintigrafisi sırasında, radyoaktiviteyi az alan hipoperfüzyolu myokard bölgesinin fonksiyonel bir hipoperfüzyona mı ya da iskemik veya nekrotik dokuya mı bağlı olduğunu araş-

tırmaktır. Dipiradamolun i.v. verilmesi sırasında yapılan injeksiyondan sonra da öyle bir bölgenin hala görülmesi ikinci olasılığı güçlendirir.

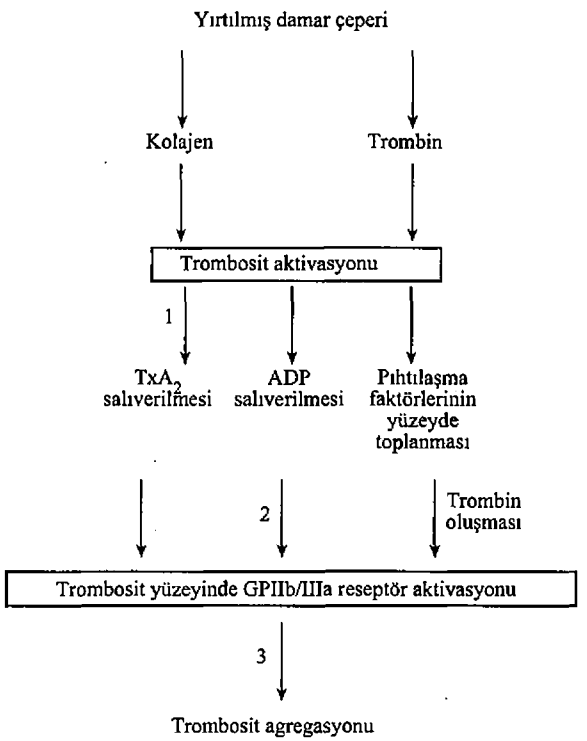
Dipiridamol'un başlıca yan tesirleri başağrısı, baş dönmesi, bulantı, kızarma, hipotansiyon, senkop, mide–barsak bozuklukları ve ciltte döküntüdür. Nadiren angina nöbetlerini sıklaştırıp şiddetlendirebilir.

5. DİĞERLERİ

Epoprostonal (prostasiklin): Güçlü bir antitrombositik ve vazodilatör prostaglandindir. Böbrek hastalarında diyaliz sırasında diyaliz boruları içinde trombositlerin çepere yapışmasını önlemek için tek başına veya heparinle birlikte **i.v. infüzyon** şeklinde kullanılır. Diğer tedavilere dirençli primer pülmoner hipertansiyonda da kullanılır. Eliminasyon yarılanma ömrü çok kısa (3 dakika) olduğu için i.v. injeksiyonla verilemez. Yüzde kızarma, sıcaklık duyumsama, hipotansiyon ve başağrısı yapabilir.

ANTİTROMBOSİTİK İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Antitrombositik ilaçları klinik kullanılış açısından **iki gruba ayırmak** mümkündür. **Birinci grupta** aspirin, klopidogrel, prasugrel ve tikagrelor ve klinik etkililiği tartışmalı olan dipiridamol bulunur. Aspirin ve dipiridamol daha düşük fiyatlı ilaçlardır. Klopidogrel ve diğer iki ADP antagonisti, aspirine yeterli yanıt vermeyen ya da onu kullanamayan hastalarda onun yerine ve bir kontrindikasyon yoksa genellikle onunla kombine kullanılır. **İkinci grupta** daha güçlü antitrombositik etkisi olan glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri bulunur, bunlar akut koroner sendromlarında, klinikte uzman gözetiminde i.v. injeksiyon ve i.v. infüzyonla kısıtlı ölçüde kullanılırlar. ADP antagonistleri de aynı yerlerde kullanılabilirler ve ağızdan verilirler. Yüksek fiyatlı ilaçlardır; ancak kullanıldığı durumlarda ölüm, akut myokard infarktusu gelişmesi ve ilerde ciddi komplikasyon ortaya çıkma riski görece fazla olduğu için maliyetçe etkililikleri yeterli düzeydedir.



Şekil 45.3. Arter çeperinin yırtılması (aterom plağının patlaması sırasında olduğu gibi) sonucu meydana gelen trombosit agregasyonuna yol açan olaylar zinciri ve antitrombositik ilaçların etki yerleri. 1: Aspirin'in, 2: Klopidogrel'in, 3: Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistlerinin etki yerleri

Yukarıda kısaca belirtildiği gibi bu ilaçlar genellikle kombine olarak kullanılırlar ve aspirin, kombinasyonun genellikle değişmeyen üyesidir. Aspirin ve klopidogrel gibi ağızdan kullanılan ilaçlar kardiyovasküler ve serebrovasküler trombotik hastalıkların uzun süreli profilaksisinde tercih edilirler. Transmural nekroz oluşmamış (yani ST yükselmesiz) akut koroner sendromu geçirmekte olan yüksek ve orta riskli hastaların tedavisinde glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri tercih edilir. Bu ilaçlar koroner arterin tam tıkandığı, ST yükselmeli akut myokard infarktusunda trombolitik ilaçların yerini tutamazlar, kullanılmazlar.

Oklüzif damar olayları (akut miyokard infarktusu, iskemik inme, daha önce geçirilmiş myokard infaktusu, serebral iskemi, stabil veya stabil–olmayan angina, periferik arter hastalığı) ya da atriyum fibrilasyonu gibi durumları nedeniyle damar tıkanma riski yüksek olan 135000 hastayı kapsayan 1997'den önce yayımlanmış 287 rastgellenmiş, kontrollu klinik denemeye dayanan Antitrombotik Denemecileri Ortakçaba Grubunun meta–analiz çalışmasına göre (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002) aspirinin bu durumlarda arter tıkanmasına karşı koruyucu olduğu kanıtlanmıştır. **Bu geniş kapsamlı meta–analiz çalışmasında uzun süreli kullanımda günde tek doz 75–150 mg aspirin, daha yüksek dozdaki aspirin kadar etkili bulunmuştur.** ***Ancak akut olaylarda yapılacak korumada, yukarıda aspirin başlığı altında değinildiği gibi, günlük aspirin dozunun genellikle 150–300 mg olması tavsiye edilmektedir; bundan sonra 75–150 mg'lık idame dozuna geçilir.***

Akut koroner sendromlar hakkında genel bilgi: Genelde antitrombotik ilaçların, özelde antitrombositik ilaçların profilaksi dışında, tedavi amacıyla en yaygın kullanıldıkları klinik durum koroner arterin ateroskleroz plağı üzerinde oluşan taze trombusla tıkanmasına bağlı akut koroner sendromlardır. Bunlar **iki gruba ayrılırlar:**

(i) Stabil–olmayan angina ve ST segmenti yükselmesiz* myokard infarktusu (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMİ): Sonuncu sendromda olguların %90'dan fazlasında EKG'de Q dalgası gelişmemiştir. Bu iki durumda koroner arter dalında oluşan infarktus arterin lumenini tam olarak kapatmadığından (bkz. 40. Konu, Şekil 40.2) myokardın bir yüzünden diğer yüzüne uzanan **(transmural) myokard nekrozu yoktur.** Stabil–olmayan anginada iskemik myokard bölgesinde kalıcı doku hasarı olmadığından kanda myokard kaynaklı enzimlerde kural olarak yükselme olmaz. ST yükselmesiz infarktusta ise kanda bu enzimlerin (troponin İ ve T, kreatin kinaz MB gibi) ve myoglobulinin düzeyi yükselmiştir.

(ii) ST–segmenti yükselmeli* myokard infarktusu (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMİ): Bu durumda trombus koroner arter dalını tamamen kapatmış-

* eski adıyla Q-dalgasız

tır ve bu dalla beslenen myokard bölgesinde, dalın büyüklüğü ile orantılı bir boyutta transmural nekroz alanı gelişmiştir. Yukarıda sayılan kalp enzimlerinin kan düzeyi fazla yükselmiştir. EKG'de ST segmenti yükselmesi yanında, olguların büyük bir kısmında Q–dalgası ortaya çıkmıştır.

Kural olarak birinci grup sendromlarda trombusun büyümesini ve koroner arteri tam olarak kapatmasını önlemek için **antitrombositik ilaçlar ve heparinler** kullanılır. ST yükselmesi olan akut myokard infarktusunda ise koroner arter içindeki taze trombusu eritip koroneri açmak (reperfüzyon veya rekanalizasyon) için **fibrinolitik ilaçlar** ve onlara yardımcı olarak antitrombositik ilaçlar kullanılır.

Aspirin ve diğer antitrombositik ilaçların indikasyonları: Bunlar aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

a) Akut koroner sendromların tedavisi: Stabil–olmayan anginalı veya EKG'sinde ST-segmenti yükselmesi–olmayan **(Q–dalgasız) akut myokard infarktuslu** hastaların tedavisinde son on yıl içinde önemli gelişmeler olmuştur. Bu durumdaki **yüksek riskli** hastaların tedavisinde trombozlu koroner arteri açmak için **farmakolojik** ve **mekanik** (diğer adıyla sokumlu veya invazif) yaklaşım genellikle birlikte kullanılır. Farmakolojik yaklaşımın sık kullanılan bir şekli aspirin, heparin ve glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonisti ile tedaviye hemen başlamaktır. Böyle bir durumda hastayla, eğer hastaneye gelmek üzere daha evinde iken temas edilmişse hemen ağızdan 150-300 mg aspirin alması söylenir. Çabuk tesir etmesi için aspirini çiğneyerek veya efervesan aspirin varsa, onu alması tavsiye edilir. Adı geçen reseptör antagonistleri arasında absiksimabın tirofibana göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (TARGET Araştırıcıları, 2001). Ancak ilk ilaçla tedavi, ikinci ile olana göre yaklaşık 4 kez daha pahalıdır (350$'a karşı 1350$, TACTICS Araştırıcıları 2001). Mekanik yaklaşım **(perkütan koroner revaskülarizasyon yöntemi)** de uygulanabilir. Bu bağlamda lezyonlu (daha önce koroner anjiyografi yapılarak belirlenmiş) koroner arter dalına damarın kapanmasını engelleyen ve **stent** denilen boru şeklinde bir metal tel örgünün ("kafesin") kateter aracılığı ile yerleştirilmesi **(stentleme),** önceden beri yapılan ve koronerdeki aterosklerotik plak hizasında kateterin ucundaki bir baloncuğu şişip plağı patlatarak yok etmekten ibaret olan **balon anjiyoplastisi**ne tercih edilir. Bazı stentler yavaş olarak antitrombotik ilaç veya stent tıkanmasını önleyen diğer tür bir ilaç (immünosüpresif ilaç gibi) salıveren ilaçlı stentlerdir. Belirtilen ilaç kombinasyonu damar çeperindeki trombusun büyümesini ve böylece damarın tıkanmasını önledikten başka, mekanik yöntemin damar çeperinde yapacağı hasara bağlı olarak ilave trombus oluşmasını da önler. Antitrombotik tedavi eşliğinde, **erken sokumlu (invazif) uygulama** yapılmasının, tutucu bir yaklaşımla, sokumlu yaklaşımı daha sonraya bırakmaya (geç sokumlu uygulamaya) göre daha yararlı olduğu saptanmıştır (TACTICS Araştırıcıları, 2001). Stabil-olmayan angina veya ST yükselmesiz myokard infarktus şeklindeki akut koroner sendromun başlamasından sonra 24 saat içinde başlanılan **aspirin ve klopidogrel kombinasyonu** ile yapılan farmakolojik tedavinin de yararlı olduğu toplam 12.562 hastayı kapsayan, plasebo (sadece aspirin verilen) kontrollu "Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events" Denemesinde (2001) saptanmıştır. Şimdiye kadar çok sayıda (50.000 den fazla) hastada yapılan rastgellemeli ve kontrollu birçok denemede, **yarar kriteri veya birincil uç–noktalar** (end points) genellikle, tedavinin başlamasından sonra 30 gün içindeki (bazı denemelerde ayrıca altı aylık, hatta 12 aylık bir süredeki) kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, nükse bağlı ölümcül olmayan yeniden infarktus veya akut koroner sendrom nedeniyle tekrar hastaneye yatma veya revaskülarizasyon (stentleme, balon anjioplastisi veya baypas ameliyatı gibi) gerekmesi gibi olayların insidenslerinden oluşan **bileşik uç-noktalar** ("composite end-points") olmuştur. Bazı denemelerde lezyonlu koroner arter dalındaki akım hızında meydana gelen düzelme de dikkate alınmıştır. Yüksek riskli stabil-olmayan angina ve ST yükselmesiz hastalarda yukarıda sözü edilen heparin+aspirin+diğer antitrombositik ilaç tedavisi ve duruma göre perkütan koroner revaskülarizasyon yöntemi (mekanik reperfüzyon) uygulanması, birincil uç-noktayı teşkil eden olayların insidensini, mortalite hariç, belirgin derecede azaltmıştır. Ancak 7 günlük, 30 günlük veya daha uzun sürede mortalite azalması az sayıdaki bazı denemelerde gözlemlenmiştir (Throckmorton, 2001).

Akut myokard infarktusunun yerleşmiş (ST yükselmesi veya duruma göre transmural infarksiyonu gösteren Q dalgası gelişmiş) olağan şeklinin tedavisinde de yukarıda sözü edilen heparin + antitrombositik ilaç tedavisi ve perkütan koroner revaskülarizasyon yöntemleri tercih edilmez. Bu durumda, sözü edilen ilaçlarla mevcut trombusun büyümesini önlemeye ya da mekanik yöntemle damar açmaya yönelik revaskülarizasyon girişimlerinden ziyade mevcut trombusu eritmeye yönelik **fibrinolitik ilaç tedavisi** ile yapılan yeniden perfüzyon sağlama (reperfüzyon) daha önem kazanır. Buna ileride değinilmiştir.

Yanlış anlamayı önlemek için belirtilmesi gereken bir nokta, akut koroner sendromların tedavisinde sadece antitrombotik ilaçlarla tedavi değil, fakat **aynı zamanda** nitrat ve beta-blokör ilaçlarla anti-iskemik tedavi (bkz. 40. Konu), opioid ilaçlarla analjezi ve 24 saat içinde ADE inhibitörü verilmeye başlanarak (bkz. 42. Konu) ileride infaktus bölgesinin yeniden yapılanmasını düzeltmeye ve konjestif kalp yetmezliğini önlemeye yönelik tedavinin de yapılmasıdır. Akut dönem geçtikten sonra statinler de önem kazanır.

Yüksek ve orta riskli akut koroner sendrom tedavisinde kullanılan üçlü kombinasyonun önemli bir sorunu majör kanama olmasıdır. Ancak bu olay sık görülmez. Örneğin en güçlü antitrombositik etki yapan absiksimab verilerek stent yerleştirilen 149 hastadan sadece birinde majör kanama ortaya çıkmıştır (ADMİRAL Araştırıcıları, 2001). Diğer çalışmalarda da insidens düşük bulunmuş ve heparin ve aspirin eşliğinde absiksimab veya tirofiban verilen gruplarda majör kanama insidansı arasında fark bulunmamıştır. Aspirin ile birlikte klopidogrel verilen 6259 akut koroner sendromu hastasında majör kanama insidensi %3.7 ve sadece aspirin verilen plasebo grubundaki 6303 hastada ise %2.7 olmuştur (göreceli risk 1.38). Bu gruplarda yaşamı tehdit eden kanama insidensi sırasıyla %2.1 ve %1.8 olmuştur (fark istatistikçe anlamlı değil). Adı geçen meta-analiz çalışmasında majör ekstrakranyal kanama %2.3 oranında görülmüş ve bu nadiren ölümcül olmuştur.

Stabil–olmayan anginalı ve ST-yükselmesiz myokard infarktuslu hastalar **düşük riskli** bulunmuşsa (yani serum-

da troponin T veya diğer kalp izoenzimleri düzeyi yükselmemiş ve göğüs ağrısı geçmiş hastalarda) sadece aspirin ve heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile **farmakolojik reperfüzyon** sağlanır. Güçlü antitrombositik etkili glikoprotein IIb/IIIa antagonisti kullanmaya veya mekanik reperfüzyona gerek yoktur. Bunlarda farmakolojik etkenlerle veya ekzersizle yapılan stres testlerinde iskemi indükleniyorsa tanısal koroner angiyografi yapılır, sonra gerekiyorsa perkütan koroner revaskülarizasyon (stent yerleştirme dahil) yapılabilir (Boden ve McKay, 2001). **Yüksek riskli** hastaların tedavisinde ise, heparin ve glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri gibi parenteral uygulanan güçlü antitrombotik ilaçlar **kısa süre,** genellikle 72 veya 96 saat kadar uygulanır. **Absiksimab** daha önce belirtilen özelliği nedeniyle bir kez verilir. Heparinlerin en az 48 saat verilmesi gerekir. Balon anjiyoplastisi yapma veya stent yerleştirme gibi mekanik girişimlerden önce bu ilaçlara başlanmalı, girişim sırasında ve ardından sürdürülmelidir. Aspirin uygulamasına akut dönemden sonra da sekonder profilaksi amacıyla **uzun süre** devam edilir. Aspirine dayanamayan hastalarda onun yerine klopidogrel ile profilaksiye devam edilir. Tiklopidin hematolojik yan tesir riski nedeniyle, daha önce belirtildiği gibi pek tercih edilmez.

b) Elektif perkütan koroner revaskülarizasyon: Bu durumda, yukarıda akut koroner sendromlar sırasında yapılana benzer şekilde ve orada belirtilen amaçla heparin ile kombine akut antitrombositik ilaç tedavisi yapılır; buna girişimden önce başlanması tavsiye edilir.

Birçok denemeyi gözden geçiren Antiplatelet Trialists' Collaboration grubu (1994b)'ye göre, **koroner baypas** ve **koroner anjiyoplasti dahil çeşitli tipte revaskülarizasyon girişimi** yapılmış hastalarda,antitrombositik ilaç uygulaması arter veya greft tıkanması riskini yaklaşık % 50 azaltmaktadır. Antitrombositik ilaca cerrahi girişimden önce veya ondan sonra 24 saat içinde başlanması aynı derecede etkili bulunmuştur.

c) Akut myokard infarktusunun ikincil profilaksisi: Akut myokard infarktusu ve diğer iki akut sendromu geçiren hastalarda bu olayların tekrar meydana gelmesini önlemek bakımından uzun süreli aspirin veya klopidogrel ile yapılan profilaktik uygulamanın yararı pek çok klinik denemede gösterilmiştir ve bu ilaçlar rutin olarak kullanılır. Klopidogrel'e göre daha yeni olan ADP antagonistleri ile deneyim halen fazla değildir. Yukarıda belirtilen meta-analiz çalışması da bu durumu teyid etmiştir. Uygulamanın akut sendrom sırasmda mümkün olduğu kadar erken başlaması uzun vadedeki yararı artırır. Meta-analiz çalışmasında 12 denemenin kapsadığı myokard infarktusu geçirmiş 18.788 hastada ortalama 27 ay süre ile antitrombositik ilaç kullanılması, ciddi vasküler olayları (ölümcül olmayan myokart infarktusu, ölümcül olmayan inme ve damar komplikasyonuna bağlı diğer olayları) yaklaşık %25 oranında azaltmıştır (mutlak azalma ise her bin hastada 36 daha az olaydır). Bu yarara karşılık denemeler boyunca majör ekstrakranyal kanama insidensinde yaklaşık %0.3'lük (veya yılda 1.000 hasta için 1 olay) bir artma gözlemlenmiştir.

d) Akut myokard infarktusunun birincil profilaksisi: A.B.D.'de son yıllarda koroner hastalığı geçirmemiş 22.000 erkek hekim üzerinde, yaklaşık 5 yıl süre ile gün aşırı 325 mg aspirin veya plasebo verilerek yapılan kontrollu bir denemede, total akut myokard infarktusu sayısının aspirin ile aşağı yukarı yarıyarıya azaltıldığı bulunmuştur; ancak ağır ve fatal hemorajik inme insidensinde istatistikçe anlamlı olmasa bile artma gözlenmesi ve total ölüm insidensi ile kardiyovasküler ölüm insidensi bakımından, aspirin ve plasebo alan gruplar arasında pek fark bulunmaması söz konusu çarpıcı sonucu gölgelemiştir (Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group, 1989). Bu incelemede önemli vasküler olayların (non–fatal myokard infarktusu + non–fatal inme + bütün nedenlere bağlı kardiyovasküler ölümler) sayısı kombine edildiğinde, aspirin alan grupta riskin % 23 azaldığı bulunmuştur. Ayrıca bulguların yeniden analizi, aspirin alan grubun çeşitli alt–gruplarında myokard infarktusunda göreceli azalmanın aynı olduğunu; fakat mutlak azalmanın ve yararın, yüksek riskli alt–gruplarda (diyabetli, sigara içen, hiperkolesterolemili, hipertansiyonlu veya soygeçmişinde koroner hastalığı olan alt–gruplarda) en fazla olduğunu göstermiştir.

İnfarktus geçirmemiş stabil angina'lı alt–grupta aspirin, myokard infarktusu riskini en az angina'sız hastalardaki kadar azaltmaktadır. İsveç'te 2035 kronik stabil angina'lı hastada günlük 75 mg aspirin veya plasebo verilerek yapılan bir denemede aspirin myokard infarktusu ve ani ölüm insidensini % 34 oranında düşürmüştür.

Sonuçları son zamanlarda yayımlanan ikisi sağlıklı ve üçü vasküler risk faktörlü kişilerde yapılmış beş klinik denemeye dayanan bir **meta–analiz çalışmasında** akut myokard infarktusuna karşı aspirinle primer profilaksinin insidenste %4–42 arasında (ortalama %26) azalma sağladığı bulunmuştur (Hart ve diğ., 2000). Bu çalışma 52.251 özneye dayanmaktadır ve günlük doz 75–650 mg'dır. Bu, aspirinin birincil profilaksideki değeri için önemli bir destektir.

Sonuç olarak, on yıllık koroner arter hastalığı riski %15 veya daha fazla olan kişilerde, kan basıncının kontrol altında tutulması koşuluyla vasküler olaylara karşı düşük doz aspirinle birincil profilaksi yararlıdır.

e) Aortokoroner greftlerin açıklığının korunması: Koroner arter bypas greftleme (KABG, kısaca baypas) ameliyatı geçiren hastalarda, kontrollu olarak yapılan iki denemede, ameliyattan önce veya en geç 60 saat içinde ameliyattan sonra başlanmak koşuluyla dipiridamolla birlikte aspirin verilmesinin koroner greftin tıkanmasını önlediği bulunmuştur (Chesebro ve diğ., 1984 ve Brown ve diğ., 1985). Bu denemelerde, tek başına aspirin ile tıkanma insidensinde istatistiksel anlamlı bir azalma olmamıştır. Bu denemelerde kullanılan dozdaki aspirinin (günde 1–3 kez 325 mg) ve dipiridamolun (günde 3 kez 75 mg) perioperatif verilmesinin postoperatif lokal kanamayı artırmadığı görülmüştür. Sözkonusu iki denemenin aksine, diğer bir deneme (Lorens ve diğ., 1984), tek başına günde 100 mg verilen aspirinin koroner greftindaki trombozu önlediğini göstermiştir.

f) Geçici iskemik nöbetlerin ("TİA") ikincil profilaksisi: Aspirin veya onun alternatifi olan klopidoprel bu amaçla rutin olarak kullanılır.

Geçici iskemik nöbet şüphe edilen hastalara hemen günde 300 mg aspirin verilmeye başlanmalıdır (Kayaalp, 2011). Aspirine aşırı duyarlık olanlarda veya bir proton pompası inhibitörü ile verilmesine karşın tolere edemeyen-

lerde, alternatif olarak günde 75 mg klopidogrel verilir. Tanı doğrulanırsa başka kardiyovasküler olay gelişmesini önlemek için ikincil önleme tedavisi yapılır. Bunun için günde bir kez 75 mg aspirin ile birlikte, modifiye salımlı 200 mg dipiridamol günde 2 kez verilir, hastada aspirin kontrindike ise veya tolere edilemiyorsa sadece dipiridamol uygulanır. Benzer durumlar nedeniyle dipiridamol da verilemiyorsa sadece klopidogrel ile tedavi edilir. Daha yeni ADP antagonistleri olan prasugrel ve tikagrelor ile bu indikasyonda yeterli deneyim olmadığı için onlar halen kullanılmazlar. Dipiridamolun hemen salan şeklinin aspirine eklenmesinin tek başına aspirine göre ilave bir yarar sağlamadığını gösteren klinik denemeler vardır (bkz. Kayaalp ve diğ., 2009, 45. Konu). İnmeli hastada ikincil profilaksi için aspirin kullanılmadan önce, **inmenin hemorajik inme olmadığına emin olunmalıdır.**

Antitrombotik Denemeciler Ortakçaba meta-analizi (2001) çalışmasında, daha önce akut inme veya TİA geçirmiş olan hastalarda 2 yıl antitrombositik ilaç profilaksisinin, ciddi vasküler olay sayısında mutlak değer olarak yaptığı azalmanın 1.000 hastada 38 olduğu bulunmuş, ölümcül olmayan inmede göreli azalma ise %25 dolayında olmuştur. Akut trombotik (iskemik) inme geçiren hastalarda (hemorajik inme değil), ciddi vasküler olay sayısındaki mutlak azalma üç haftalık tedavi sonunda her bin hasta için 9 olmuştur. Bu uygulamalarda antitrombositik ilaç tedavisine bağlı majör ekstrakranyal kanamanın mutlak riski, mutlak yarara göre önemli derecede düşük bulunmuştur.

Çok sayıda denemenin sonuçlarını gözden geçiren Antiplatelet Trialists' Collaboration grubu (1994)'e göre TİA'lı hastalarda yaklaşık 3 yıl antitrombositik ilaç uygulama, fatal–olmayan inme, fatal–olmayan myokard infarktusu ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskini belirtilen süre içinde yaklaşık 1/4 oranında azaltmıştır.

g) İskemik inmenin birincil profilaksisi: Aspirin uygulanmasının sağlam kimselerde iskemik inmeye karşı birincil profilaksi sağlayıp sağlamadığı karmaşık bir konudur. Büyük sayıda özneye dayanan ve yukarıda sözü edilen Hart ve diğ. (2000)'in meta–analiz çalışmasında, inme insidensinde klinik belirti veren vasküler hastalığı olanlarda **belirgin derecede** ve vasküler hastalık için majör risk faktörü bulunanlarda **daha az derecede** olmak üzere **aspirinin koruma sağladığı** bulunmuştur. Ancak sağlıklı kimselerde intrakranyal kanama nedeniyle inme insidensinin biraz artabildiği bildirilmiştir.

h) İskemik inmenin tedavisi ve ikincil profilaksisi: İskemik inmeye ilişkin akut semptomlar gösteren hastalar hemen inme tipinin saptanması ve uygun bir tedaviye başlanılması için hastaneye sevk edilmelidir. Akut iskemik inme tanısı doğrulanırsa ve semptomların başlamasından sonra 3 saat içinde verilebilirse alteplaz gibi trombolilitik bir ilaçla tedaviye başlanır. Bu indikasyonda trombolitik tedavinin deneyimli bir uzman tarafından uygulanması tavsiye edilir (BNF62, 2011). Tromboliz sağlanmışsa bundan 48 saat sonra ve tromboliz uygulanmayanlarda semptomların başlamasından sonra 48 içinde mmükün olduğu kadar erken günde 1 kez 300 mg aspirin verilmeye başlanır. Bir proton pompası inhibitörü ile birlikte verilmesine karşın hasta aspirini tolere edemiyorsa veya kontrindike ise aspirine alternatif olarak ağızdan günde bir kez 75 mg klopidogrel verilir. Sinus ritmi olan, atriyum fibrilasyonu bulunmayan hastalarda antitrombositik tedaviye alternatif olarak antikoagülanlar kullanılmaz. Ancak derin ven trombozu veya akciğer embolisi belirtisi olan ya da bunlar için yüksek risk bulunanlarda iskemik inmenin akut dönemi geçtikten sonra intravenöz antikoagülan (heparinler gibi) tedavisine başlanılır, buna uygun bir zamanda oral antikoagülanlarla (varfarin gibi) devam edilir. Atriyum fibrilasyonuna bağlı kardiyoembolik iskemik inme hastalarında önce günde 300 mg aspirin ile antitrombositik tedavi yapıldıktan sonra heparinlerle tedavi düşünülebilir. Hastada hipertansiyon varsa inmenin akut döneminde antihipertansif tedaviye beyin perfüzyonunu olumsuz etkileyeceği için, hipertansiyonla ilgili acil bir durum varsa veya trombolitik tedavi düşünülüyorsa başlanabilir. Akut dönemde antihipertansif tedavide kan basıncının 130/80 mmHg sınırın altında tutulması hedeflenir.

Hastalığın akut fazı geçtikten sonra ikincil profilaksi için, atriyum fibrilasyonu bulunmayan hastalarda günde 75 mg klopidogrel verilir. Bunun alternatifi yukarıda dozları belirtilen aspirin ve/veya modifiye salımlı dipiridamol uygulanmasıdır.

i) Diğer indikasyonlar: Yukarıda belirtilen meta-analiz (2001) çalışmasında **periferik arter hastalığı** olan 9.241 hastada antitrombositik ilaçlarla profilaksinin, ciddi vasküler olay insidensini %23 oranında azalttığı bulunmuştur. Düşük doz aspirin kullanılması bu indikasyonda yerleşmiş bir uygulamadır. **Kalp kapakçığı protezi** takılan hastalarda tromboembolik komplikasyonları önlemek için dipiridamol, oral antikoagülanların önleyici etkisini artırmak ve onların daha düşük dozda ve daha az yan tesir ile yararlı olmasını sağlamak için kullanılır (Sullivan ve diğ., 1971). Bu indikasyonda dipiridamol ile birlikte verilen aspirin de önleyici etki gösterir. Halen aspirinin dipiridamol ile birlikte kullanılması genellikle sadece bu indikasyonda tavsiye edilmektedir. **Kronik hemodiyaliz hastalarındaki** arteriyovenöz şantta tromboz oluşmasını günde 160 mg aspirin önler (Harter ve diğ., 1979).

Derin ven trombozunun ve onunla ilgili akciğer embolizminin, yatkınlık yaratan cerrahi girişim geçirmiş veya iç hastalığı bulunan hastalarda, aspirin tarafından kısmen önlenebildiğini gösteren incelemeler vardır. Ancak etkililiği kısıtlıdır.

Aspirin'in antitrombositik dozda riski

Başta aspirin olmak üzere çeşitli antitrombositik ilaçların kronik uygulama sırasında ortaya çıkan yan tesirleri, birçok denemede incelenmiştir. Aspirin'in analjezik ve antiinflamatuvar dozda kullanıldığında meydana gelen yan tesirleri 70. Konuda belirtilmiştir.

Aspirin'in ve diğer non–steroidal antiinflamatuvar ilaçların en korkulan, fakat görece seyrek görülen yan tesirleri olan **yukarı gastrointestinal kanal** ülserasyonu, kanaması ve perforasyonunun ve sık görülen, fakat ciddi olmayan diğer semptomların (karın ağrısı, bulantı ve ekşime gibi) insidensi, 4 yıl günde 300 mg aspirin verilen hastalarda daha önceki denemelerdekinden daha düşük bulunmuştur. İngiltere'de yapılan UK–TIA Denemesinde, yukarı gastrointestinal semptom insidensi günde 300 mg aspirin

alan grupta % 31, günde 1.200 mg alan grupta % 41 ve plasebo alan grupta % 26 olmuştur (UK–TIA Study Group, 1991). Antitrombositik dozda verilen aspirin ile birlikte gastrointestinal komplikasyonu önlemek için duyarlı kişilerde, mide asid salgısının azaltan bir proton pompası inhibitörü ilaç (bkz. 95. Konu) verilebilir.

Trombosis Prevention Trial incelemesinde ortalama 1.1 yıl süre ile izlenen ilk 3.667 hastada 75 mg'lık enterik–kaplanmış aspirin tableti ile yapılan uygulamanın gastrointestinal semptomlarda plaseboya göre bir artma yapmadığı bulunmuştur (Meade ve diğ., 1992) Bir incelemede günde 75 mg aspirin'in konstipasyon insidensini yaklaşık üç kez artırdığı bulunmuştur. Çok sayıda aspirin denemesinin genel değerlendirilmesinde, uzun süre aspirin ve diğer antitrombositik ilaç alanlarda hemorajik inme insidensinde istatistikçe anlamlı olmayan % 20'lik bir artma olduğu bulunmuştur.

Aspirin düşük dozda da olsa, birlikte diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar kullanıldığında gastrointestinal yan tesir olasılığı artar. Bu nedenle aspirin kullananlarda ilave bir analjezik gerektiğinde antiinflamatuvar nitelikte olmayan parasetamol ve benzeri analjezikler tercih edilmelidir.

Aspirin renal prostaglandin sentezini, diğer non–steroidal antiinflamatuvar ilaçlara göre zayıf inhibe eder. Antiinflamatuvar dozunun altında kalan ufak dozlarda **böbrek fonksiyonu**nda pratik önemi olan bir bozukluk yapmasına olasılık verilmemektedir. Bununla beraber antitrombositik dozlarda sistolik kan basıncını hafif yükseltebilir. Ayrıca **anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin** ve **anjiotensin reseptör blokörlerinin terapötik etkinliğini azaltabilir.**

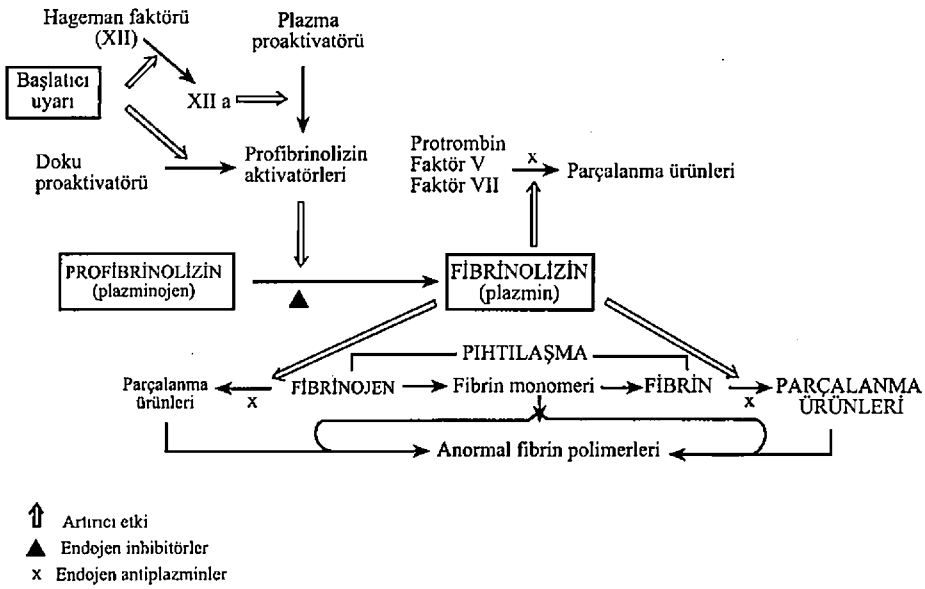
III. Trombolitik (Fibrinolitik) İlaçlar

Fibrinoliz, (tromboliz) pıhtılaşma sonucu oluşan fibrin'in kimyasal parçalanması suretiyle pıhtının erimesi olayıdır. Fibrinoliz kimyasal bakımdan bir proteoliz olayıdır; fibrin'den, önce kısa zincirli fibrinopeptidler, sonra ufak peptidler ve serbest amino asidler meydana gelir. Fibrin'in eritilmesi, damar endotel hücrelerinde prekürsör halinde sentez edilip salgılanan **plazmin (fibrinolizin)** adlı bir proteolitik enzim tarafından yapılır. Bu, özgül–olmayan bir proteazdır; fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerini de yıkabilir. Plazmin, normal durumda plazmada, **plazminojen (profibrinolizin) adı verilen** ve tek zincir halinde 791 amino asidden oluşan bir prekürsör glikoprotein halinde bulunur. Salgılandıktan sonra plazmadan çabuk uzaklaştırılır; kalan kısmı **plazminojen aktivatör inhibitörü–1 ve –2** adlı proteinle bağlanmıştır. Fibrinolitik ilaçlar ve diğer bazı etkenler, plazminojenin 560 sayılı arginini üzerindeki peptid bağını koparır ve plazminojen'in plazmin'e dönüşmesini aktive ederler; böylece plazmanın fibrinolitik etkinliğinin artmasına neden olurlar. Bu durumda, fibrinolitik ilaç verilmeden önce oluşmuş pıhtılar eriyebilir ve ayrıca, yeni oluşan fibrin'in hemen erimesi nedeniyle pıhtılaşma engellenmiş olur. Plazmin'in normalde devamlı olarak oluşması ve dolaşımın yavaş olduğu küçük damarlarda meydana gelen ufak fibrin kümelerini ortadan kaldırmak üzere devamlı etkinlik göstermesi olasıdır. Tavşanlara, ufak tanecikler haline getirilmiş fibrin, süspansiyon şeklinde i.v. injekte edildiğinde, bunların plazmin ile eritildikleri saptanmıştır. Fibrinoliz olayı ile onu başlatan ön–olaylar (doku ve plazma proaktivatörlerinin aktivatörlere dönüşümü ve plazminojen aktivatörünün plazminojen'i plazmin'e çevirmesi), plazmin'in fibrinden başka fibrinojen'in parçalanmasını (defibrinasyonu) da artırması ve diğer olaylar Şekil 45.4'te gösterilmiştir.

Vücuttaki iki endojen plazminojen aktivatörü yapılır; bunlar **doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator, t–PA)** ve **urokinazdır.** Bunlardan yaygın fonksiyonel önemi olan t–PA'dır ve çeşitli dokularda damar endotel hücreleri tarafından sentez edilir ve salıverildiği yerde lokal olarak etki yapar. Dolaşan kanda çok düşük konsantrasyonda bulunur. Endotelde oluşan t–PA, 72.000 dalton molekül ağırlığında **tek zincirli polipeptid** şeklindedir; endojen proteazlar (plazmin, doku kalikreini ve aktive edilmiş faktör X) tarafından, bir disülfür köprüsü ile birleşmiş hafif ve ağır zincirden oluşan **çift zincirli t–PA'**ya dönüştürülür. Bu dönüşümün fibrinoliz esnasında meydana geldiğine inanılmaktadır. Bu iki zincir şeklinin katalitik etkinliği arasında ortamda fibrin varsa fark yoktur. Gerek t–PA ve gerekse plazminojen, fibrin molekülüne direkt olarak bağlanırlar ve bağlandıktan sonra etkileşirler. Serbest plazmin de fibrine bağlanır. t–PA, plazminojen ve plazmin, daha az ölçüde de olsa fibrinojene de bağlanırlar ve onu parçalayıp **fibrinojen deplesyonu (defibrinasyon)** yaparlar; bu istenmiyen bir durumdur. Normalde damar endotelinden t–PA salıverilmesi bir dizi kompleks fiziksel ve humoral faktörün kontrolu altındadır. Damar çeperindeki fibrinolitik sistem sürekli olarak etkinlik gösterir ve aynı yerde zıt yönde etkinlik gösteren pıhtılaşma sistemini dengeler; damar çeperinde oluşan trombusları eritir ve böylece damarların açıklığını sürdürmeye çalışır. Plazmada ve dokularda t–PA'nın plazminojen üzerindeki etkisini **inhibe eden faktörler** de vardır; bunlar α_2–plazmin inhibitörü ile yukarıda sözü edilen plazminojen aktivatörü inhibitörü –1 ve –2 (PAİ–1 ve –2)'dir.

Diğer endojen plazminojen aktivatörü olan **ürokinaz** yapıca t–PA'dan farklıdır; vücutta yaygın bir etkinlik göstermez. Sadece böbrek tubulus hücrelerinde oluşur ve idrarla itrah edilir. Böbrek ve üriner kanal düzeyindeki fibrinolitik etkinliğe katkıda bulunur.

Damar içinde oluşmuş trombusu eriten ve böylece trombusla tıkanmış damarı açan ilaçlara **trombolitik veya fibrinolitik ilaçlar** adı verilir Halen kullanılan **beş trombolitik ilaç** vardır; bunlar **streptokinaz, alteplaz** (rekombinant doku plazminojen aktivatörü), **reteplaz** ve **tenekteplaz** ve **ürokinaz**'dır; en fazla kullanılan ilk ikisidir. Tenekteplaz en yenisidir. Türkiyede halen alteplaz ve ürokinaz preparatları pazarlanmıştır. Yukarıda sayılan ilaçlardan üçü yani alteplaz, reteplaz ve tenekteploz **fibrine özgül** (fibrin–specific) **ilaçlar**dır; şu anlamda ki **trombusta fibrine yapışmış durumdaki plazminojeni** aktive ederler ve mutad dozlarda verildiklerinde, **kanda dolaşan serbest plazminojeni** pek aktive etmezler, esas olarak trombusta **lokal fibrinoliz** yaparlar. Dolaşan kandaki plasminojen'in aktivasyonu, istenmiyen bir durumdur; çünkü böyle bir durum hiperplazminemiye ve artan yaygın fibrinoliz sonucu koagülasyon defektine ve kanamalara neden olur, ayrıca kanda dolaşan fibrinojen'in yıkımı da artar ve fibrinojen



Şekil 45.4. Fibrinoliz olayı ve onu başlatan ön olayların şematik olarak gösterilmesi. Siyah oklar dönüşümleri, beyaz oklar ise katalitik etkeni temsil etmektedir. Fibrinolizin (plazmin), bir taraftan fibrini eritirken, öte yandan fibrinojen'in parçalanmasını hızlandırır (defibrinasyon). Fibrinolizin'in etkisi altında fazla miktarda oluşan fibrin ve fibrinojen parçalanma ürünleri, fibrin monomerleri ile birleşerek anormal fibrin oluşumuna neden olurlar ve böylece pıhtının niteliğini bozarlar.

deplesyonu olur. Streptokinaz ve bayağı ürokinaz, **fibrine özgül değildir** ve özgül ilaçlara göre daha sık hemorajik komplikasyonlara yol açarlar; ancak özgül olanlarla olmayanlar arasındaki farkın uygulamada fazla belirgin olmadığı görülmüştür.

Trombolitik ilaçların önemli bir sakıncası uygulanmalarından sonraki 24 saat içinde kanda, paradoksik olarak, **hiperkoagülabl durum** yapabilmeleridir. Şöyle ki bu ilaçlar trombin'i aktive ederler; Bu şekilde hem koagülasyon mekanizmaları aktive edilir ve hem de trombin, trombositlerin güçlü bir stimülanı olduğu için trombosit agregasyonu artırılır.Bu durum, myokard infarktusunun tedavisi için kullanılan trombolitik ilaçların açtığı arterin, yeniden trombus oluşması ile tıkanmasını **(re–oklüzyonu)** kolaylaştırır. Aspirin, trombin ile oluşturulan trombosit agregasyonunu önleyemez. Ancak klinik denemeler aspirin uygulanmasının re–oklüzyon insidensini azalttığını göstermiştir. Heparin uygulamasının reoklüzyonu önleme bakımından yararı tartışmalıdır. Genellikle kullanılmaz.

1. Streptokinaz ve **ürokinaz: Trombolitik** olarak ilk kullanılan iki ilaç streptokinaz ve ürokinaz'dır. Bunlardan ilki C grubu beta–hemolitik streptokoklar tarafından salgılanan ve gerçekte enzimatik özellik taşımayan bir proteindir. Bu madde streptokok kültürlerinden elde edilir. İkincisi ise insanda ve diğer memelilerde doğal olarak böbrekte parenkima hücreleri tarafından salgılanan ve idrar içinde atılan iki zincirli bir enzimatik proteindir. Fötal insan böbreğinden hazırlanan böbrek hücre kültürlerinden elde edilmiştir. Klinik etki profilleri yakından benzer. Streptokinazın yarılanma ömrü 23 dakikadır. Karaciğer ve böbrekten elimine edilir.

Streptokinaz dolaylı bir aktivatördür; etkisini iki kademede oluşturur. Önce plazminojenle bir kompleks yapar; böylece streptokinazın aktif noktası ortaya çıkar. Kompleks, serbest (kompleks yapmamış) plazminojen moleküllerini, aktif plazmine çevirir. Streptokinaz aşırı dozda verilirse, ilginç olarak fibrinolitik etkinliği artıracağı yerde azaltır. Çünkü bu durumda ilaç, plazmadaki plazminojen moleküllerinin büyük bir kısmını kompleks halinde bağlar ve geride aktivasyona elverişsiz az sayıda molekül kalır.

Streptokinaz; diğer ilaçlara göre daha düşük fiyatlı olması nedeniyle alteplaza ve diğer ilaçlara tercih edilebilir. Tıkanmış arteri açma ve mortaliteyi azaltma bakımından daha az etkilidir. Ancak ISIS–2 ve ISIS–3 incelemeleri, streptokinazın trombolitik etkililiğinin diğer ilaçlarınkine eşit olduğunu göstermiştir. Streptokinazın rekombinant bir insan proteini olan alteplaza göre **dezavantajı,** fibrine özgüllüğünün çok az olması, ateş, alerjik reaksiyon ve hipotansiyon yapmasıdır. Buna karşılık alteplaz, streptokinaza göre daha sık non–serebral kanama yapar ve ayrıca, çoğu serebral kanamaya bağlı, daha fazla sayıda inmeye neden olur. Streptokinaz ile tedavinin bedeli, alteplaz ile ve diğer ilaçlarla yapılana göre çok daha düşüktür.

Kullanılış: Streptokinaz, akut myokard infarktusunun tedavisinde 60 dakika boyunca i.v. infüzyonla 1.500.000 ünite dozunda verilir. Ayrıca koroner-içine de uygulanabilir. Diğer fibrinolitik ilaçlardan farklı olarak akut myokard infarktusundan başka, **aşağıdaki indikasyonlarda** da yeterince denenmiş ve klinik kullanıma girmiştir; bunlar derin ven trombozu, akciğer embolizmi, periferik arterlerdeki akut arter tromboembolizmi ve santral retinal venöz ya da arteriyel trombozdur. Streptokinaz ayrıca trombozla tıkanmış arteriyovenöz şantları açmak için de kullanılır.

Streptokinaza karşı vücutta onu bağlayıp etkisiz hale getiren antikorlar oluşur. Bunlar tedavinin başlangıcından 4 gün sonra ortaya çıkmaya başlar; bu nedenle 4 günden sonra streptokinaz tekrar kullanılmaz.

Ürokinaz, streptokinaz için sayılan indikasyonlarda kullanılır. Onun gibi daha az etkilidir. Dozu için prospektusuna bakılması tavsiye edilir. Ayrıca fibrin pıhtıları ile tıkanmış ven-içi kateter ve kanüllerin açılması için kullanılır; bunlar içine, 2 ml steril salinle 5000-25.000 ünite karıştırılarak injekte edilir. Dört saate kadar içerde bıraktıktan sonra eriyen pıhtı dışarıya aspire edilir.

2. Alteplaz: Damar endoteli kaynaklı endojen doku plazminojen aktivatörünün (t–PA'nın) rekombinant DNA

teknolojisi ile elde edilen şeklidir. Molekül ağırlığı 63.000 – 65.000 daltondur. İlk zamanlar çift zincirli şeklinden zengin preparatları yapılmışsa da son zamanlarda fibrine daha fazla özgül olan **tek zincirli ("single chain") şeklinden zengin** olan rt–PA preparatları üretilmektedir. Pıhtıdaki fibrine doğrudan doğruya bağlanır ve aynı şekilde bağlanmış olan plazminojeni aktive ederek **pıhtı içinde tromboliz yapar.** rt–PA'nın kanda dolaşan plazminojen'e afinitesi düşüktür. Ancak yüksek dozda onu da aktive edebilir ve dolaşan kanda fibrinojen deplesyonu yapabilir; böylece diğer trombolitik ilaçlar gibi, sistemik litik duruma neden olabilir, buna bağlı olarak kanama insidensi artar.

İlaç olarak kullanılan **alteplaz,** vücutta hızlı metabolize edilir; kanda yarılanma ömrü 3–6 dakika kadardır ve bireyler arasında değişkenlik gösterir. Eliminasyon yarılanma ömrü 5-10 dakikadır; karaciğerde yıkılır. Çabuk yıkılması nedeniyle i.v. infüzyonla verilir.

Alteplaz; akut myokard infarktusu, akciğer embolisi ve akut iskemik inmede kullanılır. En fazla denendiği indikasyon akut myokard infarktusunun tedavisidir ve infarktusun başlamasından sonra 4–6 saat içinde verilmesi tavsiye edilir; daha sonra verildiğinde iskemiye bağlı olarak gelişen geri-dönüşsüz bozukluklar nedeniyle yararı azalır.

Alteplaz tedavisi ile ilgili **birçok dozlam rejimi** kullanılmaktadır; bunlar arasında total doz, dozun vücut ağırlığına göre ayarlanması, yükleme dozunun miktarı ve uygulamanın süresi bakımından farklar bulunur. Akut myokard infarktusunun tedavisinde hızlandırılmış veya olağan rejim uygulanır. Bunlar Kitabın 11. Baskısında açıklanmıştır (bkz. s.511).

Alteplaz, akut myokard infarktusundan başka **akciğer embolizminin** akut tedavisinde de kullanılır. Bunun için önce 1-2 dakika boyunca 10 mg i.v. injeksiyon yapılarak yükleme uygulanır, sonra 2 saat boyunca 90 mg i.v. infüzyonla uygulanır (toplam doz 100 mg). Bu indikasyonda 65 kg'dan düşük kilolu hastalara toplam 1.5 mg/kg dozunda verilir.

Alteplazın, streptokinaza **üstünlüğü,** daha az alerjik yan tesir yapmasıdır. Terapötik etkinlikleri eşit derecededir; ancak infarktusun başlangıcı ile ilaca başlama arasındaki süreye göre başarı oranının azalması alteplaz ile daha az olur. Fibrine–özgül fibrinoliz yapması ve sistemik litik duruma daha az neden olması beklenirse de uygulamada hemorajik komplikasyon insidensi diğer trombolitik ilaçlarla olandan daha az bulunmamıştır. Alteplazdan sonra reperfüzyon aritmileri daha sık olur; bunun nedeni bu ilacın daha yüksek oranda rekanalizasyona (reperfüzyona) neden olmasıdır. Re–oklüzyon oranı bakımından bu iki tür trombolitik tedavi arasında bir fark görülmez; bazı incelemelerde tedaviyi izleyen re–oklüzyon oranı % 20'ye kadar çıkmıştır. Alteplazm streptokinaz göre bir diğer üstünlüğü belirgin bir defibrinasyon yapmamasıdır. Alteplaz diğer ilaçlara göre daha seyrek hipotansiyon oluşturur. **En ciddi yan tesiri** doza–bağımlı olarak ortaya çıkan intraserebral kanama ve ona bağlı inme ve ölümdür; İlk denemelerde kullanılan 150 mg dozu ile, uygulananların % 1.5–2.0'sinde meydana gelmiştir. Bu nedenle 100 mg'lık doz sınırı aşılmamalıdır. Alteplazın **önemli bir sakıncası pahalı** olmasıdır. Bir kürlük dozu, yaklaşık 2600 dolar kadardır.Streptokinazın bir kürlük dozunun bedeli ise, bunun yaklaşık % 10'udur.

3. Reteplaz: t-PA'nın glikozillenmemiş mutant şeklidir. Yapıca onunla yakın homoloji gösterir ve doğal t-PA'nın 527 amino asidinden 355'ini içerir. DNA rekombinasyonu teknolojisi ile elde edilir. Fibrine özgüldür. Eliminasyon yarılanma ömrü 13-16 dakikadır; karaciğer ve böbreklerde yıkılır. Etkisi verildikten 30-90 dakika sonra başlar. Akut myokard infarktusunun tedavisinde i.v. injeksiyonla (infüzyonla değil) kullanılır. Önce 10 ünite 2 dakika sürecek şekilde yavaş injekte edilir. Otuz dakika sonra 10 ünite daha verilir.

4. Tenekteplaz: Önceki iki ilaç gibi fibrine özgül bir trombolitik ilaçtır. Eliminasyon yarılanma ömrü diğer ilaçlarınki gibi kısadır; reteplaz gibi i.v. injeksiyonla akut myokard infarktusunun tedavisinde kullanılır. On saniye içinde 500-600 μg/kg dozunda, hastanın kilosuna göre toplam 30-50 mg injekte edilir.

TROMBOLİTİK İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Trombolitik ilaçlar rutin olarak i.v. infüzyon ve/veya injeksiyon suretiyle kullanılırlar; tıkanan damar içine intraarteriyel olarak da verilebilirler.

Trombolitik ilaçlar çeşitli indikasyonlardan halen en fazla **akut myokard infarktusunun tedavisinde** denenmişlerdir ve bu uygulamaya **koroner tromboliz** adı verilir. Aşağıda trombolitik ilaçların uygulanmaları koroner tromboliz esas alınarak belirtilmiştir.

Koroner tromboliz ve **perkütan koroner girişim** (PCI, percutaneous coronary intervention): Trombolitik ilaçlar, koroner arteri tamamiyle tıkayan ve akut myokard infarktusuna neden olan trombusu, erken (ilk 12 saat içinde, ideal olarak ilk saat içinde) uygulanmaları koşuluyla eritebilirler. Böylece tıkanmış arteri açarlar; bu olaya **rekanalizasyon** denilir. Rekanalizasyon, iskemik kalmış myokard bölgesinde kan akımının tekrar başlamasına yani **reperfüzyon'a** yol açar. Trombolitik ilaçlarla tedavi böylece, infarkt büyüklüğünü küçültür, sol ventrikül dilatasyonu, disfonksiyonu, anevrizması, tehlikeli ventriküler aritmiler ve ileride kronik konjestif kalp yetmezliği gelişmesi olasılığını ve sonuçta kısa ve uzun vadedeki mortaliteyi azaltırlar. Bu ilaçlarla birlikte standart olarak ağızdan ilk gün 150-300 mg, sonra günde 75-100 mg **aspirin** uygulanır. Aspirine dayancı olmayanlarda onun yerine **klopidogrel** verilebilir.

Koroner trombolizden en fazla yararlananlar infarkt alanının büyük olması potansiyeli bulunan ön duvar infarktı olanlar, mültifokal EKG bozukluğu olanlar ve demet dalı ("bundle branch") bloğu şeklinde aritmisi olanlardır. Alt duvar infarktı olanlar da fazla yararlanırlarsa da bunlarda prognoz görece zaten iyidir. Yukarıda belirtildiği gibi koroner dalının kısmen tıkanıp, kan akımının azaldığı, fakat **durmadığı stabil–olmayan angina ve ST yükselmesiz myokard infarktusu** gibi akut koroner sendromlarında **genellikle yararlı olmazlar.** Bu durumda daha önce belirtildiği gibi heparinler ve antitrombositik ilaçlarla tedavi yapılır.

Akut myokard infarktusu tedavisinde uzmanlaşmış klinikler **trombolitik tedavi yerine,** hemen koroner anjiografi

yaptıktan sonra zaman kaybetmeden **birincil** (doğrudan) **perkütan koroner girişim (revaskülarizasyon)** uygular. Bu uygulama tıkalı koroner artere sokulan özel bir kateterin ucundaki balonu şişirmek suretiyle pıhtının yerleştiği koroner segmentini mekanik olarak açmak (**balon anjioplastisi**) veya daha ziyade tıkanmış segmentin içine ona uyan çapta kısa bir **stent** yerleştirmek suretiyle yapılır. Duruma göre tıkanmış damarın distaline **damar grefti yerleştirme operasyonu (baypas)** yapılır.

Stent yerleştirme işleminden önce yeniden trombus oluşumunu önlemek için kuvvetli antitrombositik bir ilaç olan absiksimab uygulanır ve işlem sırasında ve sonra da bir süre daha sürdürülür. Uygulama bittikten sonra yeniden tıkanmayı önlemek için **heparin ve antitrombositik ilaçlarla koruma** yapılır. Aynı koruma trombolitik ilaçlarla **rekanalizasyon** yapıldıktan sonra da uygulanır. Birincil olarak trombolitik ilaç tedavisi uygulanmış, fakat rekanalizasyon gerçekleştirilememişse veya yeniden tıkanma olmuşsa **ikincil perkütan koroner girişim** yapılabilir. Stentin uygulamadan sonra daha uzun süre açık kalması ve doku reaksiyonu ile kapanmaması için **ilaç** (immünosüpresif bir ilaç gibi) **sızdıran (drug eluting) stentler** yapılmıştır.

Birincil perkütan koroner girişim yaklaşımı, bu konuda uzmanlaşmış kardiyoloji merkezlerinde yapılır. Günümüzde bu kliniklerde trombolitik ilaçla infarktus tedavisi yapılan olgu sayısı azalmıştır Perkütan koroner girişimi, trombolitik tedavinin kontrindike olduğu akut myokard infarktuslu hastaların kurtarılmasında büyük yarar sağlamıştır.

Kardiyoloji kliniklerinde akut myokard infarktusunda trombolitik ilaç tedavisi veya birincil koroner girişim uygulama arasında seçim yapılmasına yardım eden kılavuzlar geliştirilmiştir. Bunlardan Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Birliğinin hazırladığı kılavuza aşağıdaki ağ sitesinden ulaşılabilir:

http://www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.htm

Koroner trombolizin yukarıda belirtilen yararları yanında **aşağıdaki sorunları da vardır.**

a) Alteplaz, reteplaz ve streptokinazın **infarktusun başlamasından sonra 12 saat (ideal olarak 1 saat) içinde** verilmesi gerekir. Daha fazla bir süre geçmişse rekanalizasyon olasılığı önemli ölçüde ve geçen süre ile orantılı bir derecede azalır. Bu azalma derecesi alteplaz kullanıldığında streptokinaz kullanılmasına göre daha azdır. Tenektoplaz mümkün olduğu kadar erken genellikle 6 saat içinde verilmelidir.

b) Gecikmeden uygulansalar bile **olguların hepsinde rekanalizasyon yapamazlar;** rekanalizasyon olguların % 60–80 kadarında gerçekleşir. Ancak, aşağıda açıklandığı gibi alteplaz koroner arteri daha erken açtığı için ilk üç saatin sonundaki rekanalizasyon oranı bu ilaç ile streptokinaza göre daha fazladır; fakat 24 saat sonra bu fark ortadan kalkar.

c) İlacm uygulanmaya başlaması ile **reperfüzyon hemen başlamaz;** gecikme olur ve aradaki interval hastadan hastaya fazla değişir. Gecikme, alteplaz verildiğinde, streptokinaz verilmesine göre daha kısa olur. Teorik olarak tam tıkanmanın sürdüğü her 30 dakika boyunca risk altındaki myokard bölgesinin % 15'inin öldüğü kestirildiğinden, reperfüzyonun gecikmesi istenmiyen bir durumdur. Bazen reperfüzyon, ilaç uygulanmasına karşın o kadar fazla gecikir ki iskemik myokardı kurtarma ("salvage") mümkün olmaz.

d) **Reperfüzyon olaysız olmaz,** reperfüzyona görece uzun süren **tehlikeli aritmiler** ve **myokard "dona kalması"** (myokardın kasılma işlevinin bozulması, "stunned myocardium") eşlik eder. **Reperfüzyon aritmilerinin oluşmasında aşağıdaki 3 faktör rol oynar. (i)** İskemik dönemde permeabilitesi bozulan myokard hücrelerine **masif miktarda Ca^{2+} girmesi, (ii)** İskemik dönemde ATP yıkılması sonucu dokuda fazla miktarda biriken hipoksantin'in **ksantin oksidaz** tarafından oksidlenmesi ile fazla miktarda **superoksid anyonu ve diğer serbest oksijen radikallerinin oluşması** (bkz. 53. Konu) ve **(iii)** İskemi sırasında myokardda ve onun içine sızan kan şekilli elemanlarında **tromboksan A_2 oluşumunun artması.** Reperfüzyonun iskemik kalmış dokudaki zararlı etkilerinin azaltılması için, trombolitik tedaviye yardımcı olarak belirli **beta–blokörler** (asebutolol, metoprolol, bisoprolol, propranolol gibi) veya onlar yerine **diltiazem** ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokörü ilaçların kullanılması (bradikardi, hipotansiyon ve sol ventrikül yetmezliği yoksa) tavsiye edilir. Reperfüzyona eşlik eden diğer olay yani myokard "dona kalması", ventrikül myokardının genelinin ve özellikle infarktlı segmentinin sistolde kontraktilitesinin ve diyastolde gevşemesinin (uyuncunun) azalması ile kendini gösterir. Eğer reperfüzyon myokardın ölümüne neden olacak kadar gecikmemişse birkaç günde fonksiyon düzelir.

e) Reperfüzyon sağlansa bile tıkanan koroner segmentinin **lumeni tamamen açılmayabilir.** Damar içinde tedaviye dirençli lezyon kalmasının (rezidüel lezyonun) nedeni, aterom plakı içine kanama, o bölgede spazm gelişmesi veya trombositten çok zengin trombus oluşması olabilir. Sözkonusu trombuslar plazminojen aktivatörleri ile lizise çok dayanıklıdırlar.

f) İlaçla başarılı bir şekilde rekanalizasyon sağlanan koroner arter segmenti kısa bir süre sonra tekrar tıkanabilir **(reoklüzyon ve reinfarksiyon).** Anjiyografi ile doğrulanmış tekrar tıkanma oram yaklaşık % 10–20'a kadar çıkabilir; uygulamadan sonraki ilk saatler içinde olan erken reoklüzyon, alteplaz ile streptokinazdan daha fazla görülmüşse de daha sonraki reoklüzyon oranı bakımından iki ilaç arasında fark yoktur. Tromboliz sırasında ve sonra **heparin ile antikoagülasyon yapılması** reoklüzyon oranını her zaman azaltmaz. Second International Study of Infarct Survival (ISIS–2) incelemesi **aspirinin reinfarksiyon oranını düşürdüğünü göstermiştir.** Şöyle ki toplam 17.000'den fazla hastada yapılan bu incelemede streptokinaz tedavisi görenlerde reinfarksiyon olguların % 2.0'sinde meydana geldiği halde, steptokinaz + aspirin uygulananlarda bu oran % 1.8 olmuştur. Ayrıca bu incelemede aspirin ilavesinin erken ve geç mortaliteyi de azalttığı bulunmuştur. Atriyum fibrilasyonu nedeniyle sol atriyum fazla genişlediği ve çeperinde pıhtı oluştuğu takdirde tromboliz sonucu atriyumda ortaya çıkan pıhtı parçaları embolik komplikasyonlara neden olur.

g) Trombolizle ilgili diğer bir sorun görece sık bir şekilde **hemorajik komplikasyonların** meydana gelmesidir. Alteplaz tedavisinde majör kanama insidensi % 6.3 ile % 21 arasında, majör ve minör kanamaların toplam insidensi

ise % 30 ile % 45 arasında bulunmuştur. Kanamaların çoğu arter ya da vene iğne veya kateter sokulan yerde olmuştur.

h) Fibrinoliz sistemi ile, **plazmanın diğer kaskad sistemleri** olan koagülasyon sisteminin, kalikrein–kinin sisteminin ve kompleman sisteminin aynı aktivatörleri ve inhibitörleri paylaşan **bağımlaşık (interdependent) sistemler** olması nedeniyle, alteplaz, streptokinaz ve benzeri trombolitik ilaçlar bu sistemleri de aktive edebilirler. Bunun şimdiye kadar gözlenen ve pratik önemi olan bir komplikasyonu doz yükseltilirse plazmada fazla bradikinin oluşması (ilave bilgi için bkz. 88. Konu A2) sonucu **hipotansiyon** gelişebilmesidir. Trombolitik ilaçlar yüksek dozda trombositleri de aktive ederler. Sözkonusu durumun trombolitik tedaviden sonra reperfüzyonun gecikmesine ve reoklüzyona katkısı olabilir. Bunu önlemek için trombolitik ilaç uygulaması ile birlikte hastaya antitrombositik ilaç olarak **aspirin** verilir. Bu uygulamanın trombolitik ilaç tedavisinden sonra re–infarksiyon insidensini ve mortaliteyi belirgin derecede azalttığı çeşitli incelemelerde bulunmuştur.

Koroner trombolizin terapötik etkinliğinin değerlendirilmesi: Akut myokard infarktusu geçirmekte olan veya bundan kuşkulanılan onbinlerce hastada yapılan kontrollu ve rastgellenmiş büyük klinik denemeler trombolitik tedavinin genelde mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Trombolitik ilaç uygulanan toplam 58.600 hastayı kapsayan 9 büyük denemede (GISSI–1, ISAM, AIMS, ISIS–2, ASSET, USIM, ISIS–3, EMERAS ve LATE), ilk 5 haftalık süre içinde, çoğu bu sürenin ilk günlerinde olmak üzere, 6177 (% 10.5) ölüm kaydedilmiştir. Belirtilen mortalite değeri, trombolitik ilaç uygulanmayan kontrol grubundaki mortaliteden genelde belirgin şekilde düşüktür. Ancak trombolitik tedavinin ilk 24 saati içindeki mortalite, özellikle infarktus semptomlarının başlaması ile ilaç uygulamanın başlaması arasında 12 saatten fazla gecikme olan hasta grubunda, kontrol grubundakinden daha düşük değil daha fazla olmuştur. Fakat uygulamadan sonraki 2. günden 35. güne kadar olan belirgin mortalite azalması, ilk günkü mortalite artmasını fazlası ile telafi etmiştir.

Trombolitik ilaçların diğer indikasyonları: Trombolitik ilaçların **diğer indikasyonları** aşağıda belirtilmiştir. Bu indikasyonlarda en fazla denenmiş ilaç streptokinazdır ve o tavsiye edilir: (i) Akut, masif ve ciddi, yaşamı–tehdit eden akciğer embolisi (embolizmin pülmoner anjiyografi ile doğrulanması koşuluyla). (ii) İskemik inme: Beyinde orta serebral arter dalcığının ateroskleroz plağı üzerinde oluşan trombusla tıkanması sonucu oluşan bu durumun halen nedene yönelik tek tedavi aracı trombolitik ilaçlardır. Semptomların başlamasından itibaren 3 saat içinde verilmeleri gerekir. Hemorajik inmede kontrindikedirler; bu nedenle böyle bir olasılığın **kesinlikle dışlanması** gerekir. (iii) Yaşamı tehdit eden derin ven trombozu (tromboz oluşumundan sonra 72 saat içinde uygulanmalıdır): Akciğer embolisi gelişmişse yukarıda belirtildiği gibi trombolitik tedavi indikedir. Bunun dışında trombusun büyümemesi için heparin veya özellikle düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi yapılır; heparinler pıhtıyı eritmezler. Ancak, hastanın durumu ağırsa (örneğin bacakta masif ödem, ağrılı ve morarmış flegmasia veya arterler üzerinde basınç varsa) trombolitik tedavi yapılır. (iv) Akut periferik arter trombozları (72 saat içinde uygulanmalıdırlar), (v) Kalp kapakçığı protezlerinin trombozu. Yukarıda sayılan durumlarda akut myokard infarktusundaki gibi 1-3 saatlik kısa bir uygulama değil de, **12-72 saat süren infüzyon** yapılması gerekir; bu, sakınca yaratır.

Trombolitik ilaç uygulamasının kontrindikasyonları: Durmuş olan yakın bir süre önceki kanamayı yeniden başlatma olasılığı nedeniyle bu ilaçlar aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdırlar: (i) Son 10 gün içinde cerrahi girişim, biyopsi, damar içi girişimler, ağır travma, diş çektirme ve kardiyopülmoner resüsistasyon yapılmış olması (göğüste zedelenme olasılığı nedeniyle). (ii) Aorta diseksiyonu, anevrizma, ağır hipertansiyon, ağır vajinal kanama ve serebrovasküler olay öyküsü, akut perikardit, kaviteli aktif akciğer hastalığı, akut pankreatit ve aktif peptik ülser, ağır karaciğer hastalığı. (iii) Son üç ay içinde ciddi gastrointestinal kanama geçirmiş olma. (iv) Koagülasyon bozuklukları ve kanama diyatezi. (v) Dört günden fazla bir süre streptokinaz verilmiş olması (sadece streptokinaz için). Atriyum fibrilasyonunda olduğu gibi sol atriyumu genişlemiş hastalarda, gebelerde, kısa süre önce venine iğne batırılmış hastalarda ve diyabetik retinopatililerde ihtiyatlı olunmalıdır.

Trombolitik ilaçların yaptığı kanamaların tedavisi: Bunun için, **taze dondurulmuş plazma** veya **tam kan** verilerek dolaşan kanda azalan faktörler yerine konulur ve/veya antifibinolitik ilaç (aprotinin, aminokaproik asid ve traneksamik asid gibi) verilir. Kan ürünleri verilmediyse, plazma genişletici solüsyonlar da uygulanır. Taze dondurulmuş plazma veya tam kan yerine, daha kolay bulunan **kriyopresipitat** kullanılabilir. Bu konuda daha fazla açıklama 11. Baskıda vardır (bkz. s.514).

Litik durum ve kanama: Fibrine–özgül olmayan trombolitik ilaçlar verildiğinde daha çabuk ve fibrine–özgül ilaçlar verildiğinde daha yavaş olmak üzere; kandaki α_2–antiplazmin, plazminle birleşmesi sonucu tüketilir. Sonuçta özgül-olmayan bir serin proteaz olan plazmin, antiplazminin inhibitör etkisinden kurtulur ve önüne gelen diğer proteinleri (fibrinojen, faktör V, faktör VIII ve diğer pıhtılaşma faktörleri gibi) proteolizle yıkar. Fibrin oluşumu azalır. Bütün bu olayların sonucu olarak trombolitik ilaçların önemli bir yan tesiri olan **"litik durum" ile ona bağlı kanamalar** meydana gelir. Litik durumun devam süresi, trombolitik ilacın etkisinin devam süresinden çok daha uzundur.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

ANTİKOAGÜLANLAR VE ANTİDOTLARI

1. HEPARİN MÜSTAHZARLARI:

a) Bayağı heparin müstahzarları:

- Nevparin Flakon (i.v) (Mustafa Nevzat): 25.000İ.Ü./5 ml, 1x5 ml flakon/kutu
- Heparine Sodium Panpharma Flakon (i.v) (Vem): 25.000İ.Ü./5 ml, 1x5 ml flakon/kutu

b) Düşük molekül ağırlıklı (fraksiyonlanmış) heparin (DMAH) müstahzarları:

i) Dalteparin müstahzarları:
- Fragmin Ampul (i.v/s.c) (Pfizer): 10000İÜ dalteparin sodyum/ ml, 10x1 ml ampul/kutu; 2500İÜ dalteparin sodyum / ml (4 ml), 10x4 ml ampul/kutu
- Fragmin Tek doz enjektör (i.v/s.c) (Pfizer): 2500İÜ dalteparin sodyum /0.2 ml, 10x0.2 ml enjektör/kutu; 5000İÜ dalteparin sodyum /0.2 ml, 10x0.2 ml enjektör/kutu; 7500İÜ dalteparin sodyum /0.3 ml, 10x0.3 ml enjektör/kutu

ii) Enoksaparin sodium müstahzarları:
- Clexane Kullanıma hazır enjektör (i.v/s.c) (Sanofi Aventis): 20 mg, 2x0.2 ml enjektör/kutu; 40 mg, 10x0.4 ml enjektör/kutu; 60 mg, 2x0.6 ml enjektör/kutu; 80 mg, 2x0.8 ml enjektör/kutu; 100 mg, 2x1 ml enjektör/kutu; 120 mg, 10x0.8 ml enjektör/kutu

iii) Nadroparin müstahzarları:
- Fraxiparine (GlaxoSmithKline) s.c. Enjektabl Solusyon, 2850 İÜ/0.3 ml, 3800 İÜ/0.4 ml,5700 İÜ/0.6 ml fraksiyonlanmış heparin kalsiyum içeren kullanıma hazır (ön-doldurmalı) injektörler. 2 İnjektör/kutu

iv) Parnaparin müstahzarları:
- Fluxum (Gürel), Kullanıma Hazır Enjektör, 3200 İÜ AXa/0.3 ml 'lik, 4250 İÜ AXa/0.4 ml 'lik ve 6400 İÜ AXa/0.6 ml 'lik hazır injektörler. 2 İnjektör/kutu (üçü de).

v) Tinzaparin müstahzarları:
- İnnohep Flakon (i.v/s.c) (Abdi İbrahim): 10000İÜ/ ml, 10x2 ml flakon/kutu; 20000İÜ/ ml, 10x2 ml flakon/kutu
- İnnohep Kullanıma hazır enjektör (i.v/s.c) (Abdi İbrahim): 10000İÜ/ ml, 10x0.35 ml enjektör/kutu; 10000İÜ/ ml, 10x0.45 ml enjektör/kutu; 20000İÜ/ ml, 2x0.5 ml enjektör/kutu; 20000İÜ/ ml, 2x0.7 ml enjektör/kutu; 20000İÜ/ ml, 2x0.9 ml enjektör/kutu

vi) Bemiparin sodyum müstahzarları
- Hibor Kullanıma hazır enjektör (s.c) (Dem): 2500 İÜ, 2x0.2 ml enjektör/kutu; 3500İÜ, 10x0.2 ml enjektör/kutu; 5000İÜ, 2x0.2 ml enjektör/kutu; 7500 İÜ, 2x0.3 ml enjektör/kutu; 10000İÜ, 2x0.4 ml enjektör/kutu

vii) Sulodeksit müstahzarları
- Anjioflux Ampul (Bio-Gen) 600LRU/2 ml enjektabl çözelti 10X2 ml ampul,
- Anjioflux 250LRU yumuşak kapsül, 50 kapsül/kutu.

2. ORAL ANTİKOAGÜLAN MÜSTAHZARLARI:

a) Varfarin müstahzarları:
- Coumadin Tablet (Zentiva): 5 mg ve 10 mg varfarin sodyum, her biri 28 tablet/kutu

3. FİTOMENADİON (Oral antikoagülan antagonisti) MÜSTAHZARLARI:
- Konakion Ampul (Roche): 10 mg fitomenadion/1 ml . 5 Ampul/kutu; pediatrik ampul 2 mgfitomenadion/0.2 ml, 0.2 ml x5 ampul/kutu

4. PROTAMİN SÜLFAT (heparin antagonisti) MÜSTAHZARLARI:
- Protamin INC Ampul (iv) (Onko): 5000İÜ protamin HCl/5 ml, 1x5 ml ampul/kutu

ANTİTROMBOSİTİK İLAÇLAR

1. ASPİRİN MÜSTAHZARLARI:
- Coraspin Enterik kaplı tablet (Bayer): 100 mg ve 300 mg asetilsalisilik asit, her biri 30 tablet/kutu
- Ecopirin Enterik kaplı tablet (Abdi İbrahim): 100 mg ve 150 mg asetilsalisilik asit, her biri 20 ve 30 tablet/kutu; 300 mg asetilsalisilik asit, 20 tablet/kutu
- Asinpirine Tablet (İ.E. Ulugay): 100 mg ve 300 mg asetilsalisilik asit, 100 tablet/kutu

2. TİKLOPİDİN ve KLODİDOGREL MÜSTAHZARLARI:
- Ticlid Tablet (Sanofi-Auentis): 250 mg tiklopidin hidroklorür; 30 tablet/kutu
- Ticlocard Tablet (Koçak): 250 mg tiklopidin hidroklorür; 30 tablet/kutu
- Plavix Film Tablet (Sanofi Aventis): 75 mg klopidogrel, 28 tablet/kutu
- Diloxol Film Tablet (Bilim): 75 mg klopidogrel, 28 tablet/kutu

3. DİPİRİDAMOL MÜSTAHZARLARI:
- Drisentin Film Tablet (Sanovel): 75 mg dipiridamol, 90 tablet/kutu
- Tromboliz Draje (Koçak): 75 mg dipiridamol, 50 ve 90 tablet/kutu

4. GLİKOPROTEİN IIb/IIIa RESEPTÖR ANTAGONİSTİ MÜSTAHZARLARI:

a) Tirofiban müstahzarları:
- Aggrastat Flakon (i.v. infüzyon için) (Chiesi): 12.5 mg tirofiban/50 ml, 1x50 ml flakon/kutu

FİBRİNOLİTİK (TROMBOLİTİK) İLAÇLAR

1. STREPTOKİNAZ MÜSTAHZARLARI:

Türkiye'de preparatı halen pazarlanmamaktadır

2. ALTEPLAZ (rt-PA) MÜSTAHZARLARI:
- Actilyse Flakon (i.v) (Boehringer Ingelheim): 10 mg alteplaz, 1 flakon/kutu; 50 mg alteplaz, 1 flakon/kutu

3. ÜROKİNAZ MÜSTAHZARLARI:
- Urokinase-KGCC Flakon (i.v) (Koçsel): 250.000İÜ ve 500.000İÜ, 1 flakon/kutu

4. Drotrekogin Müstahzarları
- Xigris Flakon (i.v infüzyon için toz içeren) (Lilly): 5 mg ve 20 mg, 1 flakon/kutu

5. Tenekteplaz Müstahzarları
- Metalyse Flakon (i.v) (Boehringer Ingelheim): 10000Ü, 1 flakon/kutu

DİĞER ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR

Fondaparinuks Müsthazarları
- Arixtra Enjeksiyonluk Solüsyon (GlaxoSmithKlein): 2.5 mg/0.5 ml, 10X0.5 ml enjektör/kutu.

ANTİFİBRİNOLİTİK İLAÇLAR

1. APROTİNİN MÜSTAHZARLARI:
- Bak. 46. Konunun sonu.

2. AMİNOKAPROİK ASİD MÜSTAHZARLARI:
- Bak. 46. Konunun sonu.

46. Konu

HEMOSTATİK İLAÇLAR VE REPLASMAN İÇİN KULLANILAN HEMOSTATİK KAN ÜRÜNLERİ

Ersin Yarış, Nuri Kalyoncu ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • Kanamalı Hastalıklar Hakkında Genel Bilgiler • İlaçlar • I. Absorbe-edilebilir ve Diğer Lokal Hemostatikler • II. Antifibrinolitik İlaçlar • Aminokaproik asid • Traneksamik asid • Aprotinin • III. Hemofilide ve Benzer Durumlarda Replasman için Kullanılan Kan Ürünleri • IV. Trombosit Bozukluklarında Kullanılan Ürünler • V. Diğer Hemostatik İlaçlar • Desmopresin • Vasopresin ve terlipresin • Etamsilat • K vitamini ve askorbik asid • Müstahzar Örnekleri •

Belirli bazı nedenlere bağlı olarak meydana gelen kanamayı durdurmak amacı ile kullanılan ilaçlara hemostatik (kan durdurucu) ilaçlar adı verilir.

Kanama olgularının bir kısmında **travma, yaralanma** ve **cerrahi girişim** nedeniyle damar yırtılması sözkonusudur. Bu durumda yırtılan damarın bağlanması veya dikilmesi yoluna gidilir; ancak, ufak damarlardan veya kapillerlerden kaynaklanan kanama durumlarında lokal kompresyon ve ilaç uygulanması kanamanın durdurulmasına yardım eder. Sözü edilen durumlarda kanda trombosit fonksiyonları, koagülasyon ve fibrinoliz proçesleri normal durumdadır. Bu olayların bozukluğunun ve spontan kanamaların eşlik ettiği kanamalı hastalıklara aşağıda değinilmiştir.

KANAMALI HASTALIKLAR HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Spontan kanamalar, aşağıda ayrıntılı olarak değinilen kanamalı hastalıklara çeşitli şekiller altında eşlik ederler. Bu hastalıklarda kanamanın en sık görüldüğü yerlerden birisi cilt ve mukozalardır. Cilt içine olan kanamalar **ortak bir adla purpura** diye adlandırılır. Bunlar boyutlarına ve yayılma durumuna göre **peteşiler** (cilt içine nokta boyutunda kanamalar), **ekimozlar (çürük) veya hematomlar** (doku içine şişkinlik oluşturacak biçimde kanama) şeklinde olurlar. Peteşiler trombosit bozukluklarının (ağır trombositopeni gibi) karakteristik bulgularıdır. Diğer iki durum spontan olabileceği gibi travma sonucu da meydana gelebilir. Telenjiektaziye bağlı kanamada ve senil purpurada hemostaz bozukluğundan ziyade damarların çeperinin ve damar çevresindeki desteğin zayıflaması sözkonusudur. Birincil hemostazın bozulmasına yol açan **trombosit disfonksiyonu** durumlarında ciltle ilgili **yukarıdaki kanama tiplerinden başka**, hematüri veya burun kanaması gibi mukoza kaynaklı kanamalar, menoraji ve gastrointestinal kanamalar da olabilir.

Kanamalı hastaların bazılarında, plazmanın koagülasyon fonksiyonunda (ikincil hemostazda) bir eksiklik vardır

TABLO 46.1

Birincil hemostazın bozulmasına (trombosit bozukluklarına) bağlı kanamalı durumlardan bazıları[1]

A. TROMBOSİT DİSFONKSİYONLARI

a) Trombosit adezyon defektleri
Von Willebrand hastalığı

b) Trombosit agregasyon defektleri
Glanzman trombastenisi (GP IIb–IIIa yokluğu)

c) Trombositlerin salıverme defektleri
  i) Siklooksijenaz etkinliğinde azalma
    – Aspirin ve benzeri ilaçlara bağlı
    – Konjenital
  ii) Konjenital veya edinsel granül depolama havuzunun defektleri
  iii) Üremi

d) Trombositlerin ilaçlarla kaplanması (penisilin veya paraproteinlerle olduğu gibi)

B) TROMBOSİTOPENİYE BAĞLI DURUMLAR

a) Kemik iliğinde megakaryosit üretiminin azalması (aplastik veya hipoplastik anemiler, iliğin tümör veya fibrozis ile infiltrasyonunda ve antineoplastik ilaçların çoğu ile olduğu gibi)

b) Dolaşan trombositlerin dalakta sekestrasyonu (bağlanıp tutulması) (dalak hipertrofisi, tümörü veya portal hipertansiyonda olduğu gibi)

c) Dolaşan trombosit yıkımının artması
  i) İmmun-olmayan yıkım (damar veya kalp kapakçığı protezleri, DİK, sepsis ve vaskülit'te olduğu gibi)
  ii) İmmün yıkım (trombosit antijenlerine otoantikor gelişmesi, ilaçların oluşturduğu antikorlar ile veya sistemik lupus eritematozus, viral hastalıklar ve bakteriyel sepsisler sırasında olduğu gibi)

1. Handin, 1991'den kısmen değiştirilerek alınmıştır.

(hemofilide yani faktör VIII ve IX eksikliğinde olduğu gibi). Hemofilide tipik olarak eklem içine kanama (hemartroz) olur. Hemartroz diğer tür koagülasyon faktörü eksikliklerinde sık görülmez; bunlarda diğer tür derin kanamalar olabilir.

Birincil veya ikincil hemostazın bozulmasına bağlı hastalıklarda, vücut boşlukları içine (periton içine olduğu gibi) veya dokular içine (retroperitoneal kanama, intraserebral kanama, orofaringeal kanamalar gibi) kanama olabilir. Boşluklarda veya dokuda toplanan kan kitlesi büyük olduğu takdirde, yerine göre sinir basısı, nekroz, psödotümör sendromu ve intrakranyal yerleşim gösteriyorsa, lokal felç veya inme yapabilir.

A) Trombositlerin disfonksiyonuna ve trombositopeniye bağlı kanama durumları: Bu durumlarda esas olarak **birincil hemostaz bozulur.** Trombositlerin normal sayısı 150.000-450.000/mm^3'tür. Trombositopeni hafifse, örneğin sayı 100.000'e kadar inmişse birincil hemostaz bozulmaz ve semptom vermez. 50.000-100.000 arasında, kanama süresinde hafif uzama olur ve ancak şiddetli travmadan sonra kanama görülür. 20.000 ile 50.000 arasında uzama belirginleşir ve hafif travma ile ciltte kanama olabilir. Trombosit sayısı 20.000/mm^3'ün altına düşmüşse spontan kanamalar ortaya çıkar. Bunlar sıklıkla ciltte peteşiler şeklinde olur; fakat intraserebral ve diğer tür kanamalar da olabilir.

Trombositopeni olmayan, fakat **trombosit disfonksiyonu** bulunan hastalıklarda da **kanama zamanı uzaması** vardır. Bunlarda, travmaya bağlı veya disfonksiyon fazlaysa spontan kanamalar olabilir. Konjenital trombosit disfonksiyonunun en sık görülen şekli karma etiyolojili bir hastalık olan von **Willebrand hastalığıdır.** Aspirin ve benzeri non-steroidal anti-inflamatuvar analjezik ilaçların önemli yan tesirlerinden biri trombosit disfonksiyonu gelişmesidir.

Trombositopeni ve trombosit disfonksiyonunun tanı ve izlenmesinde kullanılan standardize edilmiş **kanama zamanı testi**nde, normal değerin üst sınırı 10 dakikadır. Bunun üstünde kanama riski artarken 15 ve özellikle 20 dakikanın üstünde önemli ölçüde artar. Birincil hemostaz bozukluğunun trombosit disfonksiyonunun eşlik ettiği tipleri ile trombositopeniye bağlı tipleri Tablo 46.I.'de gösterilmiştir. Bu durumlarda, bozukluğun özelliğine göre trombosit konsantratı veya uygun bir plazma fraksiyonu infüzyonu uygulanır veya desmopresin, estrojenler ve glukokortikoidler gibi hormonal ilaçlarla tedavi yapılır.

B) Pıhtılaşma faktörlerinin edinsel veya kalıtsal eksikliğine bağlı kanamalar (ikincil hemostazın bozulmasına bağlı durumlar): Pıhtılaşma faktörlerinin kalıtsal eksikliği oldukça nadir görülür. Faktör I, II, VII, VIII, IX, X, XI, XII ve XIII'ün, HMWK ve prekalikrein'in kalıtsal eksikliği bildirilmiştir. Bunlardan en sık görülenler **klasik hemofili (hemofili A) ve von Willebrand hastalığıdır;** her iki durumda da kanda faktör VIII (antihemofilik faktör) eksikliği mevcuttur. İkincide ilave olarak, trombositlerin adezivitesi için gerekli **Willebrand faktörü** de eksiktir ve bu hastalık aslında trombosit hastalığıdır; adı geçen faktörün eksikliği nedeniyle kanda faktör VIII korunamadığından ikincil olarak onun da düzeyi düşer. Hemofili A her 10.000-15.000 erkekten birinde görülür. **Hemofili B** (Christmas hastalığı) ve diğer herediter pıhtılaşma bozuklukları yukarıdakilere oranla daha da nadir görülürler. Hemofili B'de faktör IX eksikliği vardır.

Pıhtılaşma faktörlerinin edinsel eksikliklerinin en sık görülen şekli **K vitamini eksikliği** ve oral antikoagülanlar veya heparin ile tedavi gibi durumlardır (bkz. 45. Konu).

Faktör VIII, IX, XI ve XII eksikliğinde ve heparin uygulananlarda aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) uzamıştır. Faktör VII eksikliğinde, protrombin zamanı (PZ) uzamıştır. K vitamini eksikliğinde, oral antikoagülan alanlarda ve faktör II, V ve X eksikliğinde hem aPTZ ve hem de PZ uzamıştır.

C) Birincil veya ikincil hiperfibrinoliz durumları: 50. Konu'da belirtildiği gibi normal durumda, az da olsa, dolaşan kanda bir plazmin (fibrinolizin) etkinliği vardır; bu etkinliği sağlayan plazmin aktivatörleri bütün dokularda ve özellikle damar endotelinde bulunur. Bu sayede damar çeperinde fibrin çöküntüleri temizlenir ve trombus oluşumu önlenir. Sözkonusu etkinliğin kısıtlanması, **plazminojen aktivatörleri ile plazminojen inhibitörleri ve antiplazminler** arasındaki dengeye bağlıdır (bkz. Şekil 45.4).

Plazmin etkinliğinin artması (hiperfibrinoliz), aşağıdaki üç olay nedeniyle pıhtılaşmayı engeller ve kanamalara yol açar: (i) Plazmin, **fibrin**'in suda çözünen parçalanma ürünlerine dönüşümüne ve böylece erimesine neden olur. **(ii)** Plazmin, fibrinojen'i de parçalar ve fibrin'den oluşanlara benzeyen parçalanma ürünleri oluşturur; ayrıca diğer pıhtılaşma faktörlerinin yıkımını da artırır. **(iii) Fibrin ve fibrinojen'in parçalanma ürünleri antikoagülan etki yaparlar;** heparin gibi, trombin etkisi altında fibrinojen'in fibrine dönüşümünü engellerler ve ayrıca, azalmış miktarda oluşan fibrin monomerleri ile kombine olarak onların etkin fibrin (fibrin polimeri) haline dönüşmesini yavaşlatırlar. **Böylece anormal fibrin polimeri** oluşmasına neden olurlar. Hiperfibrinoliz halinde **trombin pıhtılaşma zamanı testi** uzar; ayrıca fibrinojenin azalmış olması ve fibrin yapısının bozulması nedeniyle, fibrinoliz (tromboliz) arttığı zaman, bu testte oluşan pıhtının ufak ve gevşek olduğu görülür.

Hiperfibrinoliz nedeniyle kanama meydana gelmesi, en çok **dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)** adı verilen sendrom sırasında olur. Bu durumda ilginç olarak **kanın koagülasyon yeteneği artmıştır (hiperkoagülabilite) ve hiperfibrinoliz ikincil olarak oluşmuştur.** DİK oluşmasında temel neden, dokulardan tromboplastin etkinliği gösteren bazı maddelerin kan dolaşımına geçmesidir. Böylece faktör XII (Hageman faktörü) aktive edilir ve buna bağlı olarak pıhtılaşma ile ilgili zincirleme reaksiyon (pıhtılaşma kaskadı) hızlandırılmış olur. İlk dönemde tromboembolik olaylara bağlı (böbrek, SSS ve ciltte iskemik nekrozlar gibi) belirtiler ortaya çıkar. Bu olaylar nedeniyle, plazmada fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin miktarı çok azalmıştır; başka bir deyişle plazma damar içinde serum haline gelmiştir. Bu durum ve Hageman faktörü aktivasyonunun ikincil bir etki olarak plazminojen'in

plazmin'e dönüşümünü artırması, ikincil **hiperplazminemi** oluşturur ve böylece sendromun **ikinci döneminde ciddi kanamalar** meydana gelir.

Doku faktörü ("tromboplastin") (bkz. 45. Konu) etkinliği gösteren maddelerin dokudan dolaşıma salıverilmesi ile akut **DİK oluşumu aşağıdaki durumlarda görülür : (i)** Abruptio placentae, placenta previa ve benzeri doğum komplikasyonları, metastatik karsinoma, yaygın doku iskemisi (dolaşım şokunda olduğu şekilde) ve yaygın kırıklar gibi **tromboplastin aktivitesi yüksek olan dokuların zedelenmesine yol açan durumlar. (ii)** Gram-negatif sepsis ve menengokoksemi gibi endotoksin şoku ve bazen diğer tür şoklar. **(iii)** Akut ağır hemoliz ve trombositoz gibi kan hücrelerinin parçalanma hızının arttığı parçalanma durumları, (bu durumlarda tromboplastik etkinlik gösteren maddeler **kan hücrelerinden** salıverilirler). **(iv)** Tip I (anafilaktik şok), tip II (intravasküler sitoliz) ve yaygın vaskülit ile karakterize tip III alerjik reaksiyonlar gibi antijen-antikor birleşmesi sonucu faktör XII aktive edilmesine yol açan durumlar. **(v)** Yanık, yılan sokması ve hemolitik transfüzyon reaksiyonları. Ayrıca viseral tümörler, ağır karaciğer sirozu, toksemi (uterusta ölü fetus dahil) ve malign hipertansiyonda **kronik DİK durumu** gelişebilir.

Birincil hiperfibrinoliz durumu DİK'e oranla daha seyrek görülür. Bu durumda önceden hiperkoagülabilite oluşması söz konusu değildir. Dokudan dolaşıma salıverilen bazı **doku kinazları**, plazmin oluşumunu artırırlar ve kanamalara yol açarlar. **Birincil hiperfibrinolize bağlı kanamalar** yaygın travma veya cerrahi girişimler (özellikle prostatektomi) sırasında, doğumdan sonra ve prostat veya pankreas kanseri gibi durumlarda ortaya çıkar. **Birincil hiperfibrinoliz aşağıdaki iki kritere dayanılarak DİK'ten ayırt edilebilir: (i)** Birincil hiperfibrinoliz sırasında DİK'teki durumun aksine, trombositopeni yoktur veya varsa bile fazla belirgin değildir. **(ii)** Birincil hiperfibrinoliz sırasında oluşan fibrin parçalanma ürünleri X ve Y tipindedirler ve protamin ile koagüle olmazlar (protamin parakoagülasyon testi birincil hiperfibrinoliz'de negatif, DİK'te ise pozitiftir). Söz konusu ayırım, uygulanacak tedavi yöntemi bakımından önemlidir.

Hiperfibrinoliz durumu karaciğer sirozu ve karaciğer parenkimasının ileri derecede bozulmasının eşlik ettiği diğer **ağır karaciğer hastalıklarında** da ortaya çıkabilir. Bu klinik durumlarda karaciğerin kandan plazminojen aktivatörlerini alarak inaktive etmesi yeterli derecede olmaz; bu olay ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması kanamalara neden olur.

Yukarıda sayılan hiperfibrinoliz durumlarının hepsinde hipofibrinojenemi vardır.

D) Bazı besinsel faktörlerin eksikliği: K vitaminleri, karaciğerde protrombin, faktör VII, IX ve X gibi pıhtılaşma faktörlerinin sentezleri ve sonra etkin duruma getirilmeleri için gerekli olan enzimlerin koenzimlerini oluştururlar. Bu vitaminlerin eksikliği kanamalara yol açar (bkz. 91. Konu).

Askorbik asid (C vitamini) eksikliğinde (skorbüt, "rickets"), mezanşimal kaynaklı dokularda kolajen yapımının azalmasına bağlı olarak kapiler frajilite gelişir; peteşi, ekimoz veya hematom oluşur. Ayrıca diş etlerinde kanama olur (bkz. 92. Konu).

Askorbik asid eksikliği hallerinde, ilaç olarak C vitamini verilmesi kapiler frajiliteyi düzeltir ve kanamaları durdurur. Diğer nedenlere bağlı kanamalarda bu madde etkisizdir. Uzun bir süreden beri, bazı ilaçların kapiler frajiliteyi azaltıp kapilerin stabilitesini sağlamaları nedeniyle kapiler kanamalarını özgül-olmayan bir şekilde durdurdukları ileri sürülmüştür. Bu ilaçlar arasında **biyoflavonoidler (rutin ve türevleri)** gibi bitkisel kaynaklı maddeler ve **sodyum alfa-naftilamin sülfonat, adrenokrom monosemikarbazon (karbazokrom) ve naftazon** gibi maddeler bulunmaktadır. Ancak, sistemik olarak uygulanan bu maddelerin insanlarda kapiler veya ufak damarların zedelenmesine bağlı kanamaları durdurabildikleri inandırıcı bir şekilde gösterilmediğinden, kullanılmaları tavsiye edilmez. Aynı şekilde i.v. yoldan **konjüge estrojen preparatlarının** injekte edilmesinin hemostatik etki yaptığı da birçok klinik durumda tıbben kabul edilmeyen bir iddiadır.

E) Antikoagülan antikorlara bağlı kanamalı hastalıklar: Bazı durumlarda belirli **koagülasyon faktörlerine karşı vücutta antikorlar (inhibitörler)** gelişir ve onları bağlayarak nötralize ederler. Bu durum, sağlıklı gözüken yaşlı kimselerde ortaya çıkabileceği gibi, doğum-sonrası (postpartum) kadınlarda, otoimmün hastalığı olanlarda ve penisilin, streptomisin veya diğer bazı ilaçları alanlarda görece seyrek de olsa meydana gelebilir. Bir otoimmün hastalık olan **sistemik lupus eritematozusta** pıhtılaşma faktörlerine yönelik antikor yanında, **lupus antikoagülanı** denilen ve koagülasyon faktörlerinin membran fosfolipidlerine bağlanmasını bozan özgül-olmayan bir antikoagülan antikor da oluşabilir. Ayrıca, tedavi için birçok kez plazma infüzyonu yapılan ağır hemofililerin, yaklaşık % 10-20'sinde antikoagülan antikorlar oluşur.

İLAÇLAR

Aşağıda ciddi kanamalara yol açan klinik durumlarda etkinlik gösteren ilaç grupları belirtilmiştir.

I. ABSORBE-EDİLEBİLİR VE DİĞER LOKAL HEMOSTATİKLER

Bunlar toz, gaz bezi, sünger, tampon veya yaprak şeklinde olan ve kapilerlerin veya ufak damarların zedelenmesi sonucu kanama oluşmuş organ ve dokuların yüzeyine lokal olarak uygulanan maddelerdir. Ayrıca, damar bağlanması veya dikilmesinin güçlük ya da sakınca gösterdiği yüzeylere de uygulanabilirler. Genellikle cerrahi girişimler sırasında yararlı olurlar. Sözkonusu durumlarda adrenalin, adrenalon ve vazopresin gibi vazokonstriktör maddelerin uygun konsantrasyondaki steril solüsyonlarının lokal uygulanması da yararlı olur. Ayrıca trimetafan kamsilat veya sodyum nitroprusiatın i.v. infüzyonu ile kontrollu hipotansiyon yaparak kanamanın geçici bir süre azaltılması sağlanabilir.

Absorbe-edilebilir lokal hemostatikler, **jelatin süngeri, oksidlenmiş selüloz ve oksidlenmiş rejenere edilmiş selüloz, trombin ve mikrofibriler kolajen hemostattır.**

Bu maddeler, kanamalı bölgeye, kanı durdurmaya yetişen minimal miktarlarda uygulanmalıdırlar.

Jelatin süngeri (Gelfoam): Jelatinden yapılan, sünger görünümünde ve steril olarak hazırlanmış bir maddedir. 3, 7 ve 10 mm kalınlığında düz veya pileli yaprak ya da toz şeklinde bulunur. Prostatektomi sırasında kullanılmaya özgü koni şeklinde de hazırlanmıştır. Suda çözünmez; genellikle steril tuzlu su solüsyonunda veya trombin solüsyonunda ıslatıldıktan sonra uygulanır. Hücresel reaksiyon veya aşırı bir nedbe dokusu oluşturmaksızın 4-6 hafta içinde uygulandığı yerden tamamiyle absorbe edilir.

Kanayan boşluklar veya doku aralıklarını tıkama için de kullanılabilir; bu şekilde kullanılırken fazla sıkıştırılmamalıdır; çevresindeki dokulardan su çekerek şişebilir ve basınç oluşturabilir. İnfeksiyon insidansını artırabileceği, granülom oluşturabileceği ve fibrosis yapabileceği akılda tutulmalıdır.

Jelatinden ince film şeklinde hazırlanmış süngerimsi olmayan som yapraklar, sinir, kalp ve toraks cerrahisinde plevra veya dura defektlerini kapamak için kullanılabilirler; bunların kan durdurucu özelliği yoktur.

Oksidlenmiş selüloz ve oksidlenmiş rejenere edilmiş selüloz: Bu maddeler gaz bezi veya pamuk tampon şeklinde kullanılır. Uygulandıkları yerde su çekerek şişerler ve selülozik aside dönüşerek yapay bir pıhtı oluştururlar. Bu, doğal pıhtılaşma olayını teşvik eder. Hücresel reaksiyon veya nedbe oluşumuna neden olmaksızın uygulama yerinden absorbe edilirler. Kesilen kemik yüzeylerinde devamlı bırakılmamalıdırlar; yeni kemik oluşumunu engellerler. Absorpsiyonla ortadan kalkma süreleri; uygulandıkları bölgeden geçen kan akımı ile ters ve uygulanan kitlenin büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Ufak miktarda uygulanmışlarsa 2-7 günde absorbe edilirler; duruma göre absorpsiyon 6 hafta veya daha uzun bir süre alabilir.

Sözkonusu absorbe-edilebilir selüloz preparatlarının, trombin solüsyonuna batırılması tavsiye edilmez; böyle bir işlem hemostatik etkinliği artırmadığı gibi oksidlenmiş selülozun oluşturduğu asidik ortamda trombin'in parçalanmasına neden olur. Oksidlenmiş selüloz (fakat oksidlenmiş rejenere edilmiş olan değil), epitelizasyonu inhibe ettiği için kanayan yüzeyler üzerinde devamlı bırakılmamalıdır.

Oksidlenmiş selüloz preparatları çeşitli cerrahi girişimler sırasında sıklıkla kullanılırlar. Özellikle karaciğer, dalak, böbrek ve pankreas gibi karın organlarının rezeksiyon veya yaralanmaları, sindirim kanalı üzerinde yapılan rezeksiyonlar, meme, tiroid veya prostat rezeksiyonları, safra yolları ameliyatları, kulak-boğaz-burun cerrahisi, ağız cerrahisi, amputasyonlar ve bazı beyin cerrahisi türlerinde yararlı olurlar.

Trombin: Sığır veya insan protrombini'nden toz halinde hazırlanmış ve lokal kullanılan bir trombin preparatıdır. İntravenöz olarak sistemik uygulanmamalıdır. Lokal uygulama yerinden dolaşıma absorbe edilmesi bir tehlike oluşturmaz.

Kapiler kanama oluşmuş olan yüzeylere, serpilerek veya jelatin süngerine solüsyon halinde emdirilerek lokal uygulanır. Solüsyon, püskürtülerek veya gaz tampona emdirilerek de uygulanabilir. Oksidlenmiş selüloz preparatları veya mikrofibriler kolajen hemostat ile kombine edilmemelidir. Uygulandığı bölgede fibrinojenin fibrine dönüşmesini hızlandırarak pıhtılaşmayı artırır; bunun için ortamda diğer pıhtılaşma faktörlerinin bulunması gerekmez. Heparinlenmiş hastalarda, injeksiyon veya diyaliz için batırılan iğnelerin yerlerinden olan kanamaların durdurulmasını da sağlayabilir. Mide kanamalarında, trombin solüsyonunun mide içine instilasyonu tavsiye edilmişse de yararlı olması beklenmez; çünkü trombin asid ortamda (pH 3 veya daha düşük) inaktive edilir ve parçalanır.

Toz halinde buzdolabında saklandığı takdirde, trombin preparatları etkinliğini uzunca bir süre kaybetmez. Fakat solüsyon halinde oda sıcaklığında 24 saat ve buzdolabında 48 saat saklanabilir. 1000, 5000 ve 10.000 ünite toz içeren steril kaplarda bulunur.

Mikrofibriler kolajen hemostat (Avitene): Sığır derisinin dermis (kösele) kısmından hazırlanan arıtılmış toz halindeki kolajen preparatıdır. Suda çözünmez; su ile temasta yapışkan bir kitle oluşturur. Sığır kaynaklı olduğu için alerjen özellik taşır.

Kapiler kanama olan doku yüzeylerine toz doğrudan doğruya uygulanır; orada trombositleri tutar, onların agregasyonunu sağlar ve böylece trombositlerden oluşan bir tıkaç meydana getirir ve daha sonra trombositlerden salgılanan faktörlerle doğal pıhtı oluşmasını sağlar. Uygulandığı yerde bir kalıntı bırakmadan, yedi hafta içinde absorbe edilir.

Oksidlenmiş selüloz preparatları için sayılan cerrahi girişim şekillerinde uygulanır; damar ameliyatlarında anastomoz yapılan damarların çevresine ve kemik ameliyatlarında kanayan kemik yüzeyine de uygulanabilir Ancak metilmetaakrilatlı yapıştırıcı kullanılacak kemik yüzeylerine uygulanmamalıdır. Mikrofibriler kolajen hemostat, uygulandığı doku yüzeyine iyice yapıştığı için orada fleksibl ince bir film oluşturur. Oluşan film oldukça sağlamdır ve altında meydana gelen bir hematomu gizleyebilir ve cerahat toplanmasına neden olabilir. Sağlam organ ve doku yüzeylerine de yapışıp adezyona yol açabilir. Bu nedenle sadece kanamalı bölgeye uygulanmalı ve etrafa yayılmaması için, uygulanmadan önce kuru bir kompresle o bölgedeki sıvı emdirilerek uzaklaştırılmalıdır.

Mikrofibriler kolajen hemostat, heparinlenmiş hastalarda ve ağır olmamak koşuluyla trombositopenili hastalarda etkinliğini korur. Fakat sistemik koagülasyon bozukluğu veya trombasteni bulunan olgularda etkisizdir. Cildin kesilmesine bağlı yara yerlerinde kullanılmamalıdır; yaranın dudaklarında nedbeleşmeyi bozarak onun kapanmasını güçleştirir. Fakat epitel oluşumu ve kemiğin nedbeleşmesini bozmaz.

Kolajen preparatı sığır aşil tendonundan hazırlanan **Gelfix**'tir; bu, süngerimsi pet halindedir ve hemostatik olarak değil, cilt üzerindeki ülserleri kapatmak ve granülasyon ve nedbeleşmeyi hızlandırmak için kullanılır.

Fibrin yapıştırıcılar

Fibrin yapıştırıcılar hem hemostatik hem de doku yapıştırıcı özelliğine sahip preparatlar olup iki bileşenden

oluşur. Bileşenlerden birisi konsantre edilmiş fibrinojen ve faktör XIII solüsyonu, diğeri ise trombin ve kalsiyum solüsyonudur. Bu iki solüsyon karıştırıldığında pıhtılaşma kaskadının son basamağına benzer bir şekilde saniyeler içerisinde pıhtılaşma oluşur. Pıhtı oluşum hızını yavaşlatmak için gerekirse seyreltilmiş trombin solüsyonu kullanılır. Bazı preparatlara oluşan pıhtının erimesini geciktirmek için antifibrinolitik (aprotinin) ilave edilmiştir. Çift enjektörlü özel bir sistemle solüsyonlar birleştirilerek uygulanır. Donmuş fibrinojen solüsyonu uygulamadan önce tamamen eritilmelidir. Hemostatik olarak kalp-damar ve göğüs cerrahisinde, solid organ travmalarında (karaciğer, dalak laserasyonu), hemofilik hastalarda diş çekiminde, ekstrakorporeal dolaşım sırasında kanül bölgesinde hemostazı sağlamak amacıyla, mide ülseri, damar greftleri ve burun içi operasyonlarda tampon değiştirmede kullanılır. Yapıştırıcı olarak dura sızıntısını kapamada, ortakulak kemiklerini yapıştırmada, yanıklı hastalarda deri greftlerinde, ürolojik cerrahide, bronkoalveolar fistülleri kapamada, plastik cerrahide sütur alternatifi olarak ve kemik deformitelerinin onarımında kullanılır. Yan etki olarak sığır kaynaklı trombine bağlı alerjik reaksiyon, faktör V eksikliği ve hipotansiyon görülebilir. İnsan kaynaklı trombin içeren preparatlarda bu sakıncalar görülmez. Kan ürünleri ile bulaşan infeksiyonların görülme riski vardır.

Tromboplastin: Kasaplık hayvanların beyinlerinden hazırlanan arıtılmış doku tromboplastini preparatları, lokal veya parenteral kullanılış için piyasaya çıkartılmışlardır. Ancak tromboplastinler dokularda yeterli miktarda bulunduklarından ve kanama sırasında fazla miktarda harcanmaları sözkonusu olmadığından, dışardan tromboplastin verilmesinin, kanamaları durdurma yönünden yararlı olması şüphelidir. Bu nedenle kanamalara karşı, lokal veya sistemik (parenteral) kullanılmaya özgü tromboplastin preparatlarına başvurulması tavsiye edilmez.

Kemik mumu (bone wax): Balmumu, parafin ve mum-yumuşatıcı ajanların karışımıdır. Medyan sternotomi ve ortopedik ve nöroşirürjik işlemler sırasında kesilen kemik yüzeyinden sızma şeklinde olan kanamaları durdurmak için kullanılır. Damarları fiziksel olarak tıkayarak kemikten kanamayı durdurur. Etkili, ancak pahalıdır. Kesik kemik yüzeyine karşıdan karşıya ince bir tabaka oluşacak şekilde uygulanır. İnfeksiyona ve granüloma yol açabilir. Kemik iyileşmesini bozabilir.

Diğer lokal hemostatikler

Adrenalin solüsyonu: Binde 1'lik adrenalin solüsyonu mukozalar üzerinde yapılan girişimler sırasında (tonsilektomi ve burun ameliyatları gibi) kapiler kanama (sızma) olan yerlere lokal olarak steril gaz bezi veya pamukla sürülebilir. Orada esas olarak vazokonstriksiyon yapmak suretiyle kanamayı durdurur. Kullanılan toplam hacim 1 ml'yi (adrenalin olarak 1 mg'ı) geçmemelidir. Uygulama yerinden absorbe edilir; bu nedenle fazla kullanılması sistemik yan tesirlere yol açar. Etki süresi kısadır.

Astrenjan maddeler: Yüzdeki traş bıçağı kesiği gibi ufak sıyrık ve yaralara bağlı kanamalar, o bölgede cildi astrenjan maddeler ile koterize etmek suretiyle durdurabilirler. Bu maddeler dokuda proteinleri çöktürerek kanamayı durduran bir tıkaç oluştururlar. Bu amaçla kullanılan kalem şeklindeki müstahzar içinde bulunan **astrenjan (proteinleri çöktüren) maddeler**, şap (Alum, KAl(SO4)2), gümüş nitrat, demir-3-klorür, çinko klorür veya potasyum permanganattır. Tannik asid veya tannik asid içeren hamamelis ekstresi gibi maddeler hemoroidli hastalarda merhem halinde kan durdurucu olarak tavsiye edilmişlerse de bunun terapötik bir önemi yoktur.

II. ANTİFİBRİNOLİTİK İLAÇLAR

Aminokaproik asid, traneksamik asid ve klinik yönden daha az incelenmiş diğer bazı ilaçlar plazminojen aktivatörlerini inhibe etmek suretiyle, plazmin oluşumunu azaltarak ve ayrıca plazmin'in etkisini antagonize ederek antifibrinolitik etki oluştururlar. Bunlar esas olarak birincil hiperfibrinoliz hallerinde ve ağır karaciğer hastalıklarında oluşan hiperfibrinoliz hallerinde ortaya çıkan kanamalara karşı başarı ile kullanılırlar. Karaciğer hastalıklarında fibrinolitik etkinlik artmasının plazminojen aktivatörlerinin yıkılmasının yavaşlamasına, doğal inhibitörlerin sentezinin azalmasına ve protein C aktivasyonuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür. **Hiperfibrinoliz** hallerinde hipofibrinojenemi oluşur (bkz. 45. Konu, III). Hiperfibrinolize, hiperkoagülabilitenin eşlik ettiği **dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) sendromunda antifibrinolitik ilaçlar kontrindikedirler.** DİK'li hastalara antifibrinolitik ilaçlar verildiği zaman ciddi ve ölümle sonuçlanan tromboembolik olaylar sıklıkla ortaya çıkar.

Hiperfibrinolize bağlı kanamalar çoğu kez DİK'li hastalarda ortaya çıktıklarından, antifibrinolitik ilaç uygulanmasından önce uygun testler ve ölçümler yapılarak **DİK sendromu olasılığı bulunmadığı kesinlikle gösterilmelidir.** DİK ile birlikte olan veya ondan bağımsız olarak gelişen hiperfibrinoliz hallerinin ikisinde de laboratuvar testleri fibrinolitik etkinliğin arttığını, trombin ve protrombin zamanlarının uzadığını, hipofibrinojenemi bulunduğunu ve plazminojen düzeyinin azaldığını gösterir. DİK'in diğer hiperfibrinoliz durumlarından ayırt edilmesine, bu konunun giriş bölümünde değinilmiştir.

Antifibrinolitik ilaçlar travma ve cerrahi girişimler sırasında oluşan ve sadece damar yırtılmasına veya kesilmesine bağlı kanamalarda, özel durumlar hariç, kan durdurucu etki yapmazlar. Ülkemizde bu ilaçların müstahzarları eczanelerden gelişi güzel bir şekilde verilmekte ve hekimler tarafından bazen, indikasyon olmayan durumlarda da kullanılabilmektedir. Antifibrinolitik ilaçlar, pıhtılaşma faktörlerinin çoğunun eksikliğine bağlı kanamalarda (hemofili hariç), kan durdurucu etki göstermezler. Bu ilaçlar akut myokard infarktusu ve diğer trombotik durumlarda kullanılan **trombolitik ilaçların özgül antidotudurlar** (bkz. 45. Konu).

Aminokaproik asid

Lizin analogu olan bir monoaminokarboksilik asiddir. Epsilon-aminokaproik asid diye de adlandırılır. Lizin antimetaboliti gibi davranır ve plazmin molekülünün fibrine

bağlanma yeri olan amino asid (N) ucundaki lizinden zengin bölgesini ve plazminojen'in fibrinojen'e bağlanma yeri olan lizin bölgesini **kompetisyon suretiyle bloke eder.** Ayrıca, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) molekülünün fibrine bağlanması da lizinden zengin bağlanma bölgesi aracılığı ile olduğu için bu olayı da önler.

Yukarıda belirtilen temel etkileri ile plazminojen'in plazmine aktive edilmesini önler; bu aktivasyonu yapan **plazminojen aktivatörlerinin antagonistidir.** Zayıf derecede olmak üzere plazmin'in etkisini de antagonize eder, yani antiplazmin etkiside vardır. Hiperkoagülabiliteye neden olduğu için DİK'teki kanamalara karşı kullanılması kontrindikedir.

Ağız yolundan verildiğinde mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Büyük kısmı vücutta metabolize edilmeden böbreklerden idrar içinde itrah edilir. İdrarda yüksek konsantrasyonda bulunur. Plazmadaki doruk konsantrasyonu, ağızdan tek doz halinde verilmesinden yaklaşık 2 saat sonra elde edilir. Yeterli bir antifibrinolitik etki oluşturabilmesi için plazmada 13 mg/dl konsantrasyonunda bulunması gerekir.

Aminokaproik asidin **aşağıdaki kanamalı durumlarda kullanılması** tavsiye edilir: **(i)** DİK'in eşlik etmediği aşırı fibrinolize bağlı kanamalar veya aşırı fibrinoliz olayının eşlik ettiği ve heparin + plazma replasmanı ile kanamanın durdurulamadığı DİKolguları. **(ii)** İdrarda fazla konsantre olduğu ve burada bulunan fibrinolitik bir madde olan ürokinazı inhibe ettiği için hematüri olgularında kanamayı geçirebilir. Mesane, prostat ve uretra üzerindeki cerrahi girişimlerden sonra oluşan kapiller kanamaları durdurabilir. Fakat bu durumlarda aminokaproik asid tedavisinin, toplayıcı kanallar ve idrar yollarındaki pıhtıların erimesini önleyerek idrar yollarının pıhtılar tarafından tıkanmasına neden olabileceği hatırda tutulmalıdır. **(iii)** Subaraknoid kanamaları ve özellikle intrakranyal ufak anevrizmaların yırtılmasına bağlı kanamaları durdurabilir. Subaraknoid kanamalarda nimodipin ile (bkz. 39. Konu) vazospazma yönelik tedavi de yapılır. İntrakranyal kanamalarda cerrahi girişimle kanayan anevrizma tabanına klip yerleştirilir veya endovasküler radyolojik erişimle spiral embolizasyonu yapılır; bu hastalıkta kanamanın nüks olasılığı yüksek olduğu için (2 hafta içinde %20), 14 gün aminokaproik asid tedavisi yapılabilirse de iskemik serebral komplikasyonları nedeniyle mortalite ve yeti yitimini azaltmaz. **(iv)** Hemofilili hastalarda diş çekilmesinden önce veya sonra uygulandığında kanamayı durdurduğu saptanmıştır. Bu hastalarda ağızdaki ağızdan olan diğer travmatik kanamaları durdurabildiği de gözlenmiştir. Bunun nedeni salyadaki ve ağızı çevreleyen dokulardaki plazmin'in inhibe edilmesidir. **(v)** Daha önce belirtildiği gibi, streptokinaz, alteplaz ve benzeri trombolitik ilaçların aşırı dozda verilmesi sonucu ortaya çıkan kanamalara karşı antidot olarak kullanılabilir (bkz. 45. Konu).

Aminokaproik asid kalp cerrahisi sırasında perioperatif kanamayı ve kan transfüzyonu gereksinimini azaltır. Bu kullanımda i.v. infüzyonla 20 dakikadan uzun bir sürede verilecek olan 80 mg/kg yükleme dozundan sonra 30 mg/kg/saat infüzyon hızında ya da 60 mg/kg yükleme dozundan sonra 30 mg/kg/saat infüzyon hızında uygulanması ve ayrıca 10 mg/kg dozda pompa içindeki solüsyona katılması önerilmektedir.

Cerrahi yaralardan olan kanamalara, gastrointestinal ülser veya varis kanamalarına, hemoptizilere, tonsilektomiden sonra ortaya çıkan kanamalara, trombositopeniye bağlı kanamalara ve fonksiyonel uterus kanamalarına karşı etkisizdir.

Aminokaproik asid başlangıçta ağızdan veya yavaş i.v. injeksiyonla 5-6 g dozunda verilir, sonra 6 saatte bir 6 g veya saatte bir 1 g dozunda ağızdan verilir. Aşırı fibrinoliz durumlarında saatte bir i.v. 1 g dozuna kadar verilir. Günlük maksimum dozu 30 g'dır. Böbrek fonksiyon yetmezliğinde dozu azaltılır. Çocuklarda 200 mg/ kg yükleme dozundan sonra 6 saatte bir 100 mg/kg dozunda uygulanır. Trombolitik ilaçların yaptığı kanamaları durdurmak için kullanılışına 45. Konuda değinilmiştir.

Sık görülen yan tesirleri bulantı, diyare, dispepsi, ciltte döküntüler ve kaşıntı, ejakülasyonun inhibisyonu, konjonktiva hiperemisi, nazal konjestiyon ve ortostatik hipotansiyondur. Konfüzyon deliryum, sersemlik, halusinasyon gibi santral sinir sistemi belirtileri, baş ağrısı ve intrakranyal hipertansiyon yapabilir. En ciddi yan tesiri **hiperkoagülabilite** yapmasına bağlı tromboembolik olaylardır. Bu nedenle aminokaproik asid uygulanan hastalarda **hemostatik mekanizmanın uygun testlerle izlenmesi** tavsiye edilir. Ayrıca bu ilacın etkisi altında oluşan pıhtı yıkılmaya dayanıklı olduğu için hematürili hastalarda **idrar yolunun pıhtıyla tıkanmasına** ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bu nedenle özellikle hematüri kaynağının üriner kanalın yukarı kısmında olduğu olgularda idrar yolu içindeki pıhtılaşma böbrek-içi idrar yolunun tıkanmasına neden olur. Aminokaproik asidin idrar içine vücutta değişmeden etkin şekilde atılması söz konusu riski artırır. İnsanlarda teratojenik etkisi olduğunu gösteren bir bulgu yoksa da gebeliğin ilk ve ikinci trimestirinde kullanılmaması tavsiye edilir. Gebelik risk faktörü C'dir. Hematüri nedeniyle aminokaproik asid ile tedavi edilen hemofililerde, üreterin pıhtı ile tıkandığı ve kalıcı böbrek yetmezliği oluştuğu bildirilmiştir. Faktör IX kompleks konsantratı ile birlikte verildiğinde tromboz riskini artırır. Benzil alkol içermesi nedeniyle **Gasping sendromu** yaptığı için parenteral preparatları prematürelerde kullanılmaz. İnsanlarda teratojenik etkisi olduğunu gösteren bir bulgu yoksa da gebeliğin ilk ve ikinci trimestrinde kullanılmaması tavsiye edilir.

Traneksamik asid

Aminokaproik asidin siklobenzil analogudur. Aminokaproik asid için belirtilen şekilde **lizin antimetaboliti gibi** davranarak fibrinolizi inhibe eder. Antifibrinolitik etkinliği aminokaproik aside oranla **daha güçlüdür** ve **daha uzun devam eder.** Aşırı fibrinoliz durumu dahil, aminokaproik asidin kullanıldığı indikasyonlarda kullanılır. Birçok indikasyonda onun yerini almıştır. Ayrıca mide ve duodenum ülserlerinin kanamasında, yeniden kanama olasılığını ve kan transfüzyonu ve acil cerrahi girişim gereksinimini azaltır. Menorajiye karşı da etkilidir. Herediter ve

herediter olmayan anjiyoödemde de etkilidir. Kalp cerrahisinde ve çocuklarda kraniosinostozis rekonstrüksiyonunda perioperetif kanamayı ve kan transfüzyonu gereksinimini azaltır ve bu indikasyonda aprotinin kadar etkili ve ondan daha fazla "maliyetçe-etkili" bulunmuştur. Ortopedik cerrahide, karaciğer transplantasyonunda, prostat ve mesane cerrahisinde kanamayı azalttığı gösterilmiştir. Travmaya bağlı kanamalı hastalarda ölümü azalttığı gösterilmiştir.

Ağız yolundan verildiğinde iyi absorbe edilir; plazmada doruk konsantrasyonuna yaklaşık 2 saatte ulaşır. Büyük kısmı değişmeden böbreklerden atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü iki saat kadardır. Lokal fibrinolizi inhibe etmek için ağızdan günde 2-3 kez 1-1.5 gram veya 15-25 mg/kg ve acil durumlarda yavaş i.v. injeksiyonla günde 3 kez 0.5-1 g verilir. Menorajide kanama başladıktan sonra ağızdan 3 kez 1 g dozunda (günlük maksimum dozu 4 g) 4 günü aşmamak üzere verilir.

Oral antikoagülanlarla tedavi edilen hastalarda dişle ilgili cerrahi işlem yapıldığında cerrahi yaraya, sudaki %4.8'lik traneksamik asid solüsyonu sürülmesi ve sonraki günlerde günde 4 kez bu solüsyonla 2 dakika gargara yapılması kanamaları büyük ölçüde önler. Dişi çekilen hemofilililerde i.v. injeksiyonla da verilebilir.

Gastrointestinal bozukluklar ve alerji oluşturabilir. Renk görmeyi bozabilir (bu durumda tedavi kesilir). En ciddi yan tesiri tromboembolik olaylara neden olmasıdır. Serebral iskemiye yol açtığı için subaraknoid kanamalarda kullanılmaz.

Aprotinin (Trasylol)

Ellisekiz aminoasidli siklik bir peptiddir. Sığır akciğerlerinden ekstraksiyon ve arıtma suretiyle elde edilen doğal bir ilaçtır. Plazminojen aktivatörlerini ve plazmin'in etkisini inhibe eder. Ayrıca kinin peptidlerin oluşumunu sağlayan kalikreini inhibe eder (bkz. 88. Konu). Aprotinin, Hageman faktörünün aktivasyonunu engeller; ayrıca, faktör VII ve IX'u antagonize ettiği için faktör X'un aktivasyonununu önler ve bunun sonucu olarak protrombin'in trombine dönüşümünü durdurur. Direkt ve indirekt mekanizmalarla, trombosit fonksiyonunun normal düzeyini korumasını sağlar ("platelet sparing action"). Trombositlerin trombin ve tripsin tarafından agregasyonunu önler, fakat kolajen ile olan agregasyonuna dokunmaz. Trombositler üzerindeki etkisi, moleküler düzeyde, bu hücrelerin üzerinde bulunan ve adezyon ve agregasyondan sorumlu olan sırasıyla von Willebrand (Gplb) reseptörleri ile fibrinojen reseptörlerinin plazmin tarafından ortadan kaldırılmasını engellemesine bağlıdır. Aprotinin lökositler üzerinde modülatör etkinlik yapabilir. Plazmadaki yarılanma ömrü 150 dakika kadardır. 1 mg aprotinin 7.140 KİÜ (kalikrein intaktivatör ünitesi) eşdeğeri etkinlik gösterir.

Aprotininin, antihemostatik ilaç olarak, **başlıca indikasyonları** şunlardır: (i) Ekstrakorporeal dolaşım uygulanan ve ameliyat sırasında ve sonrasında büyük kanama riskinin yüksek olduğu koroner baypas ve açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda ve karaciğer transplantasyonu ve majör ortopedik operasyonlarda kanamayı önlemek ve durdurmak için kullanılır. Kan transfüzyonu gereğini ve yapılan transfüzyon hacmini önemli ölçüde azaltır. Trombolitik tedavi sırasında fibrinolitik ilacın aşırı dozuna bağlı kanamaların, akut pankreatit ve karsinoid krizinin tedavisinde de kullanılmıştır (bkz. 88. Konu). Son yıllarda yapılan geriye-dönük meta-analiz çalışmaları ve çok-merkezli bir klinik deneme aprotininin mortaliteyi ve böbrek bozukluğu riskini artırdığını gösterdiğinden, ilaç 2009'da üretici firma tarafından piyasadan çekilmiştir. Artık birçok ülkede kullanılmamaktadır. ABD'de araştırma ilacı olarak, önceden bir klinik çalışma protokolu hazırlanıp onaylatmak suretiyle, kısıtlı ölçüde kullanımına izin verilmektedir (Skidgel ve diğ., 2011). Aprotinin hakkında ilave bilgi için bkz. Kitabın 12. Baskısı, s. 543, 2009.

Aprotinin yüksek dozlarda kendi başına antikoagülan etki yapar ve böylece heparin'in aynı tür etkinliğini artırır. Bu nedenle iki ilaç birlikte kullanılacaksa heparin dozunun ayarlanması gerekir. Yan etkileri alerjik cilt döküntüleri ve yineleyen uygulamaladan sonra daha sık görüldüğü belirtilen anaflaksidir. Tromboz nadirdir. Aminokaproik asid ve traneksamid asid gibi daha güvenilir ve daha ucuz alternatiflerinden dolayı tercih edilmez.

III. HEMOFİLİDE VE BENZER DURUMLARDA REPLASMAN İÇİN KULLANILAN KAN ÜRÜNLERİ

Pıhtılaşma faktörlerinin herediter **eksikliğine bağlı kanama** olgularının büyük bir kısmını hemofili hastaları oluşturur. Hemofili olgularının % 90'ı klasik hemofili (hemofili A), % 10'u ise hemofili B (Christmas hastalığı) hastalarıdır. Birinci durumda faktör VIII (faktör VIII koagülan proteini, faktör VIII:C) ikincide ise faktör IX eksikliği vardır. Hemofili tedavisinde ilke, **eksik olan faktörü yerine** koymaktır.

Hemofili tedavisinde 1960'ların ortasına kadar, normal kişilerden alınan tam kan ile ve daha sonraları, plazma ile yapılan i.v. infüzyonlara başvurulmuştur. Bu hastalıkta anılan sıvıları büyük hacimlerde ve nisbeten sık olarak vermek gerektiğinden, bunların sağlanmasındaki güçlükler yanında, hipervolemi ve kan infüzyonu halinde hemokromatoz oluşması sorunları ortaya çıkmıştır. Günümüzde **antihemofilik faktörlerden zenginleştirilmiş plazma fraksiyonları,** yukarıda sayılan tedavi yöntemlerinin yerini almıştır. Bu preparatlar ufak hacimde i.v. uygulandıklarında, ağır kanama hallerinde bile antihemofilik faktör eksikliğini ortadan kaldırabilirler. Bütün plazma fraksiyonları, Dünya Sağlık Örgütü'nün koyduğu standardlara (WHO Requirements for the Collection, Processing and Quality Control of Human Blood and Blood Products, WHO Technical Report Series, No. 626, Annex I, 1978) uygun olmalıdır.

Hemofili A olgularında kanamanın profilaksisinde ve tedavisinde **dondurarak-çöktürülmüş plazma (kriyopresipitat) veya antihemofilik faktör konsantratı** kullanılır. Esas olarak hemofili A'ya benzeyen, damar endoteli kaynaklı von Willebrand faktörünün otozomal kalıtsal eksikliği ile ona bağlı olarak faktör VIII eksikliği olan ve hemofili kadar sık görülen **von Willebrand hastalığında**

tedavi için gereken plazma miktarı azdır; bu nedenle taze dondurulmuş plazma veya dondurarak-çöktürülmüş plazma rahatça kullanılır. Bu iki hastalığın ağır olmayan olgularında bir vazopresin türevi olan **desmopresin asetat** da etkilidir.

Hemofili B olgularında eksik olan faktör IX'u yerine koymak için, taze dondurulmuş veya dondurarak çöktürme işleminden sonra arta kalan plazma kullanılır; bu olgularda antihemofilik faktör konsantratları etkisizdir. Hemofili B'de yararlı olan **kurutulmuş ve arıtılmış faktör IX kompleksi,** ilaç olarak bazı ülkelerde piyasaya çıkarılmıştır. Son zamanlarda faktör VIII, DNA rekombinasyonu teknolojisi ile üretilmiş ve **rekombinant faktör VIII** pazarlanmıştır, pahalı bir ilaçtır.

Bütün bu tedavi etkenleri, hemofililerde spontan veya travmatik kanama başladığı zaman hemen uygulanmalıdırlar; ayrıca çeşitli cerrahi girişimlere hastayı hazırlamak için profilaktik kullanılırlar. Faktör VIII'in güvenlik faktörü oldukça büyüktür; şöyle ki hemofili hastalarında spontan kanama bu faktörün, normal düzeyin % 2-3'ünün altına düşmesi durumunda ortaya çıkar. Faktör VIII'in dolaşan kandaki yarılanma ömrü kısa (8-12 saat) olduğundan, etkisi uzun sürmez; bu nedenle cerrahi girişimden hemen önce uygulanması ve cerrahi girişimden sonra dozun tekrarlanarak en az bir hafta daha kandaki etkin faktör düzeyinin yeterli sınırda tutulması gerekir. Hemofili A'lı hastalarda normal düzeyin % 5'ine eşit bir faktör VIII düzeyi oluşturulması genellikle spontan kanamaları önlemeye yeterlidir. Ancak kanama başladıktan sonra onu durdurmak için, faktör VIII konsantrasyonunun en az % 30 düzeyine çıkarılması gerekir. Cerrahi girişim sırasında ve ondan sonra ise düzeyin, normalin en az % 50'sine eşit değerde tutulması gereklidir; büyük ameliyatlarda bu düzey % 80-100 olmalıdır ve postoperatif dönemde düzey iki hafta boyunca % 30'dan aşağı olmamalıdır.

Hemofili'li hastaya yukarıda belirtildiği gibi cerrahi girişimden önce, girişim sırasında ve sonrasında, girişimin büyüklüğüne göre değişen yoğunlukta i.v. faktör VIII uygulaması yapmak gerekir. Verilen faktörün yaklaşık yarısı 12 saat içinde plazmadan elimine edileceği için, 12 saatte bir başlangıç dozun yarısının verilmesi gerekir. Bu şekildeki yoğun uygulama; taze plazma ile yapıldığı takdirde, dolaşıma aşırı hacim yüklemesi demektir. Bu nedenle, sözkonusu durumda, aşağıda belirtilen ve faktörü konsantre edilmiş şekilde içeren **kryopresipitat** ve özellikle **hemofilik faktör konsantratı** veya rekombinant faktör VIII preparatı tercih edilir.

Pıhtılaşma faktörü içeren preparatlar yinelenerek uygulandıklarında, hastaların az bir kısmında bu faktörü inaktive eden inhibitör antikorlar oluşur. Nadiren, daha önce infüzyon yapılmamış hastalarda da inhibitör antikorlar bulunur; bunların bir kısmı lupus eritematozus'lu hastalardır.

Birincil hemostaz bozukluklarında kullanılan bir ürün, **trombosit konsantratıdır.** Yukarıda sayılan ve esas olarak üç pıhtılaşma faktörünün kalıtsal eksikliğine bağlı olan hemofili, Christmas hastalığı ve von Willebrand hastalığı dışında kalan ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğine bağlı **başka kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları** da vardır. Bunlar belirtilen üç hastalığa göre daha da seyrek görülen nadir hastalıklardır. Bu nedenle sözkonusu nadir hastalıklarda eksik olan faktörlerin konsantratı (fibrinojen hariç) yapılmamıştır ve bu durumlarda **plazma preparatları** kullanılır.

Taze dondurulmuş plazma

Taze dondurulmuş plazma, stabil faktörler yanında labil pıhtılaşma faktörleri olan faktör V ve faktör VIII'i içerir. Esas olarak, koagülasyon faktörlerinin veya diğer plazma proteinlerinin konsantrasyonlarının veya işlevsel etkinliklerinin kritik derecede azaldığı durumlarda yerine koyma (replasman) tedavisi için yararlıdır.

Tercih edilmemekle beraber hemofili tedavisinde kullanılabilir. Faktör VIII içeriği 0.6 ünite/ml'dir. Yani faktör VIII içeriği, tam kanın içindekinin yaklaşık % 60'ı kadardır. Ayrıca **trombotik trombositopenik purpura**'da en tercih edilen plazma preparatıdır. Diğer indikasyonları şunlardır: **(i)** Karaciğer hastaları veya DİK'li hastalarda olduğu gibi pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına bağlı kanamaların önlenmesi veya tedavisi. **(ii)** Oral antikoagülanların aşırı dozuna bağlı kanamalar: Bu durumda K vitamini injeksiyonu kanamayı 6-12 saat içinde durdurabilir; ancak daha erken durdurma gereken acil durumlarda taze dondurulmuş plazma kullanılır. **(iii)** Nadir görülen ve tedavisi için özel konsantratları mevcut olmayan faktör V ve faktör X eksikliğine bağlı kanamalar.

Taze dondurulmuş plazma i.v. transfüzyonla (10-15 ml/kg) verilir; verilmeden önce ABO kan grubu uygunluğuna bakılması arzu edilir; fakat crossmatching yapmaya gerek yoktur. Albumin kaynağı veya basit hacim genişletici olarak kullanılması önerilmez.

Taze dondurulmuş plazma yerel kan bankalarından sağlanır. Üşüme, titreme, ateş, bronkospazm gibi alerjik reaksiyonlara ve erişkin solunsal sıkıntı sendromuna neden olabilir.

Miyadı yaklaşmış taze dondurulmuş plazma, kan ürünleri laboratuvarlarında faktör VIII ve albümin yapımında kullanılır.

Dondurarak–çöktürülmüş plazma (kryopresipitat)

Kan bankalarında tek bir donörden alınan plazmanın hızlı bir şekilde dondurulması ve sonra antihemofilik faktörden zengin bir fraksiyon oluşturacak şekilde yavaş olarak eritilmesi suretiyle elde edilir ve tekrar dondurularak saklanır. Fibrinojen ve faktör IX'dan da zengindir. Tek bir donörden elde edildiği için viral infeksiyon yapma olasılığı düşüktür. Diğer bir üstünlüğü hastanelerin kan bankalarında hazırlanabilmesi ve bu nedenle ucuza mal olmasıdır.

Dondurarak-çöktürülmüş plazma, **hemofili A ve B ve von Willebrand hastalığında oluşan kanamaların** tedavisi için kullanılır.

Dondurarak çöktürülmüş plazma, faktör VIII ve diğer kryoproteinleri, elde edildiği plazmaya göre yaklaşık 10

kez daha küçük bir hacimde içerir. Dondurulmuş durumda bir yıla kadar saklanabilir. Kullanılacağı zaman eritilir ve 6 saat içinde uygulanmalıdır. İntravenöz infüzyonla uygulanır; filtre içeren infüzyon takımı kullanılmalıdır.

Kurutulmuş faktör VIII, rekombinant faktör VIIIa ve benzeri faktörler

Kurutulmuş faktör VIII fraksiyonu, özel bir fraksiyonlama tekniği ile insan plazmasından hazırlanır. Değişik miktarda (genelilkle az) von Willebrand faktörü de içerir. Konjenital faktör VIII eksikliği (hemofili A), edinsel faktör VIII eksikliği, von Willebrand hastalığı durumlarında kanamaların tedavisi ve profilaksisi için kullanılır. Willebrand faktöründen fakir olduğu için hemofili B'de etkisizdir. Hemofilili hastalarda yapılacak cerrahi girişimle ilgili perioperatif uygulamada özellikle tercih edilir.

Son zamanlarda monoklonal antikor eşliğinde afinite kromatografisi ile ve diğer teknikler ile **yüksek derecede arıtılmış insan kurutulmuş faktör VIII konsantratı** yapılmış ve pazarlanmıştır. Ayrıca rekombinant DNA teknolojisi ile **rekombinant faktör VIII** preparatı yapılmış olup Türkiye dahil bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Faktör VIII ve IX inhibitörü oluşmuş hemofili A ya da B'li hastalardaki, ayrıca edinsel hemofili, faktör VII eksikliği ya da Glanzman trombastenisi olan hastalardaki kanamaların tedavisi ve profilaksisi için kullanılır. Rekombinant preparat hariç diğerlerinin infeksiyon bulaştırma yönünden daha güvenilir olması tartışmalıdır. Polietilen glikol (PEG) ile pegillenmiş uzun etkili faktör VIII preparatları deneme aşamasındadır.

Faktör VIII veya faktör IX inhibitörleri oluşmuş hemofilili hastalarda faktör VIII etkinliği azaldığından onun yerine **rekombinant aktive faktör VIIa** (rFVIIa) ve **faktör VIII inhibitörünü baypaslayan fraksiyon** kullanılır. Von Willebrand faktörü de üretilip pazarlanmıştır.

Bu hastaların yanı sıra rekombinant faktör VIIa (rFVIIa), faktör VII yetersizliği, trombosit bozuklukları, edinsel von Willebrand hastalığı, üremi ve karaciğer hastalığı gibi başka bazı kanama yapan durumlarda da kullanılır. rFVIIa için ileri sürülen etki mekanizması pıhtılaşma kaskadının sistemik aktivasyonuna yol açmaksızın hasarlı bölgeye kısıtlı bir hemostaz artışı yapmasıdır. *rFVIIa gibi aktive edilmiş pıhtılaşma faktörlerinin kullanılmasının DİK'i ya da tromboembolik olayları indükleyebileceği* ve sepsiste kullanıldığında, monositler içindeki doku faktörünün toksinlerce indüklenebilmesine bağlı olarak damar içinde pıhtı oluşması riski nedeniyle *potansiyel bir tehlike yaratabileceği* akılda tutulmalıdır.

Antihemofilik faktör müstahzarlarının etkinliği **ünite** ile belirlenir. Bir ünite, bir saatten daha fazla eskimemiş, 1 ml normal insan plazmasındaki antihemofilik faktör miktarına eşdeğerdir. Faktörün plazma yarılanma ömrü 12 saat kadardır.

Hemofili A olgularında, spontan kanamaları durdurmak için, antihemofilik faktör müstahzarları steril tuzlu su solüsyonunda çözüldükten sonra, tek doz halinde i.v. yoldan 10 Ü/kg injekte edilirler. Bu doz, kandaki antihemofilik faktör düzeyini normal bir insandakinin % 15-20'sine kadar yükseltir. Ciddi kanamalar sırasında veya cerrahi girişimden önce, antihemofilik faktör düzeyi daha önce belirtildiği gibi, normalin en az % 50'sine yükseltilmelidir. Bunun için 20-30 Ü/kg dozunda verilmesi gerekir. Cerrahi girişimden sonraki dönemde, düzeyinin normalin % 30'unun altına inmemesi öngörülür. Kanamanın, rutin profilaksisi için faktör VIII düzeyinin daha düşük değerde tutulması yeterli olur.

Türkiyede antihemofilik faktör preparatları, fazla para tutmaları nedeniyle yakın zamanda geri-ödeme kuruluşları (günümüzde Sosyal Güvenlik Kurumu) üzerinden devletin hortumlanması için özel deyişle "hortumlanması" için reçeteleyen ve reçete yapan tarafların işbirliğiyle görece yoğun şekilde kötüye kullanılmıştır. Hemofilinin toplumda görece oldukça seyrek görülmesine (Türkiyede 5000 kadar hemofili hastası bulunduğu kestirilmiştir) karşılık ciddi kanama yapabilen bir hastalık olması nedeniyle Sağlık Bakanlığı tarafından 20 civarında müstahzar için ruhsat verilmiştir. Bu durum ilaç gibi devletin en sıkı kontrolünde olan bir ticaret alanında "liberal" ekonominin kötüye kullanımının Türkiyeye özgü dikkat çekici bir örneğidir. Halen, kötüye kullanıma bir önlem olarak başta antihemofilik faktörler olmak üzere pıhtılaşma faktörleri, uzmanlar tarafından müstahzarlarına gore mor veya turuncu reçeteye yazılır ve hasta ilacını il eczacı odalarından ya da onların belirlediği biçimde sırası gelen eczaneden teslim alır.

Faktör VIII inhibitörünü baypaslayan faktör fraksiyonu, konjenital faktör VIII eksikliği (hemofili A) ve faktör VIII inhibitörleri bulunan hatalarda kanamanın tedavisi ve profilaksisinde ve edinsel faktör VIII inhibitörleri bulunan hemofilisiz (non-hemofiliak) hastalardaki kanamaların tedavisinde kullanılır.

Kurutulmuş Faktör IX Fraksiyonu: İnsan plazmasından arıtmak ve kurutmak suretiyle elde edilen faktör II, VII, IX ve X gibi **K vitaminine-bağımlı faktörler**den zenginleştirilmiş katı bir preparattır. **Hemofili B olgularındaki kanamaların** ve kompleks içindeki **diğer faktörlerin eksikliğine** bağlı kanamaların tedavisi için kullanılır. **Hemofili A olgularında** ve aşırı dozda oral antikoagülan alınmasına bağlı kanamalarda, faktör IX fraksiyonu etkili olmasına karşın **tavsiye edilmez.**

Faktör IX fraksiyonu müstahzarları bazen kan pıhtılaşmasını artırarak tromboembolik olaylara ve DİK'e neden olabilirler. Diğer özelliklerine Kitabın 8. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.629). Plazma kaynaklı Faktör IX preparatları yanında rekombinant ve pegillenmiş Faktör IX preparatları bugün tedavide kullanılmaktadır.

Kurutulmuş fibrinojen: Harmanlanmış insan plazmasından Cohn yöntemine göre elde edilen fraksiyon I'e uyan steril insan fibrinojeni preparatıdır. Molekül ağırlığı 330-350 kilodalton kadardır. Fibrinojen plazmada 200-400 mg/dl konsantrasyonunda bulunur. Plazmada eliminasyon yarılanma ömrü 100-150 saattir. Hipofibrinojenemi, afibrinojenemi ve disfibrinojenemi olgularındaki kanamalarda

ve dissemine intravasküler koagülasyon tedavisinde kullanılır. İlk iki indikasyonda plazma veya dondurarak-çöktürülmüş plazma, fibrinojene tercih edilir.

Kurutulmuş protrombin kompleks konsantresi: Trombin (faktör II) ile birlikte faktör VII, IX gibi K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri karışımıdır. DİK ve tromboembolik olay riskini en aza indirmek için az miktarda heparin içerir. Konjenital faktör II, VII, IX veya X eksikliği bulunan hastalarda, saflaştırılmış özgül pıhtılaşma faktörlerinin temin edilemediği durumlarda kanamaların tedavisi ve perioperatif profilaksisinde ve adıgeçen faktörlerin edinsel eksikliği bulunan hastalarda (varfarin tedavisi gibi durumlarda) kanamaların tedavisi ve perioperatif profilaksisinde kullanılır. Taze dondurulmuş plazma yerine **oral antikoagülanların** etkisini acil bir ameliyat için ortadan kaldırmak veya bu ilaçlara bağlı kanamayı tedavi etmek için yavaş i.v. injeksiyonla uygulanır.

Kurutulmuş faktör XIII fraksiyonu (kurutulmuş insan fibrin stabliize-edici faktörü): Konjenital faktör XIII eksikliğinde kullanılır.

IV. TROMBOSİT BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN ÜRÜNLER

Trombosit konsantratı

Sitratlı tam kanın, donörden alınışından itibaren 4 saat içinde santrifügasyonu ile veya hücre ayırıcıdan ("cell-separator") geçirip trombosit ferezis yapmak suretiyle elde edilir. Bir ünite (500 ml) kandan elde edilen trombosit konsantratı bir konsantrat ünitesi olarak kabul edilir ve genellikle $5.5x10^{10}$'dan fazla trombosit içerir. Bir ünite trombosit konsantratının hacmi, plazma içinde 20-70 ml'ye ayarlanır. Donörden konsantrat hazırlanmak üzere kan alınmasından itibaren poliolefin plastik kaplarda 20-24°C'da 5 güne kadar ve buzdolabında daha uzun süre saklanabilir.

Trombosit konsantratı infüzyonunun **başlıca indikasyonları** şunlardır: **(i)** Masif kan kaybına, depolanmış kanla yapılan kan transfüzyonuna ve çeşitli nedenlere bağlı aşırı trombosit yıkımına bağlı trombositopeniler, **(ii)** Trombosit üretiminin yetersizliğine bağlı trombositopeniler (antineoplastik tedaviye bağlı olan gibi), (iii) Trombosit disfonksiyonları (kalitatif bozuklukları) ve **(iv)** Aspirin ve benzeri antitrombositik ilaçlara bağlı kanamalar.

Trombosit konsantratı trombositopeniye bağlı kanamalarda lökosit filtresi takılmış transfüzyon setleri kullanılarak i.v. infüzyonla uygulanır. Graft-versus-host reaksiyonunu önlemek için konsantratın daha önceden ışınlanması tavsiye edilir. Trombositlerin $20.000/mm^3$ düzeyinin altına düşmesi kanamaya neden olduğundan; konsantrat, trombosit sayısını bu düzeyin üstüne ve daha iyisi 50.000-$100.000/mm^3$ aralığına çıkaracak dozda verilmelidir. Bir ünite konsantrat 70 kg ağırlığında bir insanda trombosit sayısını yaklaşık $5.000/mm^3$ kadar artırır.

Trombositler antijenik oldukları için histokompatibilite antijeni bakımından uygun olmayan trombositlerin tekrarlanarak verilmesi sonucu **izoantikorlar** gelişir, trombosit yıkımı artar ve hasta refrakter duruma gelir. Trombosit süspansiyonu az da olsa eritrosit içerdiğinden Rh(+) donörden alınan trombosit süspansiyonunun Rh(-) olanlara verilmesi Rh immünizasyonu yapar. Rh(-) kız çocuklarında ve doğurganlık çağındaki kadınlarda bu durumun ilerideki sakıncasını önlemek için, Rh(+) donörden alınan trombosit konsantratı verildikten hemen sonra **anti-D immünoglobülin injeksiyonu** yapılmalıdır; eğer trombositler Rh(-) bir donörden alınmışlarsa buna gerek yoktur. Konsantrat, hepatit ve AIDS virusları bakımından kontroldan geçirilmiş donörlerden alınan kandan yapılır. Tam kan verilmesi sırasında görülen alerjik reaksiyonları (bkz. 47. Konu) yapabilir.

Trombosit konsantratı Türkiye'de bazı büyük kan bankalarında hazırlanır. Aynı indikasyonda kullanılan taze tam kan ve taze plazmaya üstünlüğü, küçük hacimli olduğu için dolaşıma hacim yüklemeden trombosit düzeyini yükseltmesidir.

Trombositopeniye bağlı kanamalarda; trombosit konsantratı yoksa, taze kan (donörden alındıktan sonra pıhtılaşmaz hale getirilmiş ve en az fazla 24 saat bekletilmiş kan) veya taze plazma i.v. infüzyonla verilebilir.

V. DİĞER HEMOSTATİK İLAÇLAR

Desmopresin: Bir vazopresin (antidiüretik hormon) türevidir; sadece antihemofilik değil, **genel sistemik bir hemostatiktir.** Normal kimselerde ve hafif veya orta şiddetli hemofili A olgularında ve von Willebrand hastalığı olgularında, önceden sentez edilip depolanmış faktör VIII ve von Willebrand faktörünün ve doku plazminojen aktivatörünün karaciğer ve endotel hücreleri gibi depo yerlerinden salıverilmesini artırarak bu faktörlerin kan düzeyini 3-4 katına yükseltir. Bu salıverici etkinin mekanizması halen belli değildir; ancak desmopresin'in etkisini vazopresin V2 reseptörleri aracılığı ile yaptığı nefrojenik diabetes insipidus'lu (V2 reseptörü bulunmayan) hastalarda, pıhtılaşma faktörü düzeyini artırmaması ile kanıtlanmıştır. Sözü edilen faktörlerin eksikliğine bağlı kanamaların önlenmesi ve tedavisi için 0.3 μg/kg dozunda i.v. infüzyonla verilir. Bu uygulama için verilecek doz 50 ml injeksiyonluk salin (%0.9'luk sodyum klorür çözeltisi) ile seyreltilir ve infüzyon 15-30 dakika sürecek şekilde yapılır. Aynı dozda ciltaltından da injekte edilebilir. Uygulamadan sonra 45-60 dakika içinde faktör VIII düzeyi maksimuma çıkar ve ilacın etkisi 6 saat veya daha fazla sürer. Belirtilen dozda intranazal yoldan da verilebilir.

Desmopresin sadece hemofiliye bağlı kanamalarda değil üremililerde, sirozlularda (portal hipertansiyon), trombosit disfonksiyonu olan hastalarda olan kanamalarda, menorajide ve açık kalp ve diğer ameliyatlardan sonraki postoperatif kanamalarda da etkilidir. Yukarıda belirtilen dozda kullanılır. Günde bir kez infüzyon yapılması yeterli olur. Günde bir kezden daha sık verilirse hemostatik etkisine karşı taşiflaksi oluşabilir.

Desmopresin'in **yan tesirleri** genellikle hafiftir. İntavenöz infüzyondan sonra yüzde hafif kızarma ("flushing"), konjonktival eritem ve diyastolik basınçta düşme yapabilir. Birlikte aşırı su alınmaması koşuluyla hiponatremi ve beyin ödemi nadir olur. Belirgin bir hiperfibrinoliz

yapmaz. IIB ve III tipi von Willebrand hastalığında kontrendikedir; bunlarda trombosit agregasyonu yapabilir. Yaşlı ve aterosklerotik hastalarda arteriyel tromboza (miyokard infarktüsü gibi) neden olabildiğinden dikkatli olunmalıdır.

Vazopresin ve terlipresin: Vazopresin ve onun analoğu terlipresin, hepatik kan akımını ve portal ven basıncını düşürdüğünden portal hipertansiyona bağlı (karaciğer sirozunda olduğu gibi) özofagus varisi kanamalarında i.v. infüzyonla veya mümkün olan durumlarda superior mezenterik arter içine infüzyonla kanamayı durdurmak için kullanılır. Sonuçlar değişkendir.

Etamsilat: Kimyaca dietilamonyum 2,5-dihidroksibenzensulfonat'tır. Trombosit sayısının normal olduğu kişilerde kapiler kanamasını azaltır, trombositlerin zedelenmiş damar çeperine yapışmasında bozukluk varsa düzeltebilir. Fibrin stabilizasyonu üzerinden etki göstermez. Aşırı menstrüel kanamaya karşı etkisizdir. Monorajili hastalarda kısa süreli kanamaları durdurabilir. Ağızdan günde 4 kez 500 mg verilir. Bulantı, usma, ishal ve ateş yapabilir. Trombosit sayısının düşmüş olduğu durumlarda etkisi azalır (ilave bilgi için bkz. 8. Baskı 1. Cilt s. 631).

Mide-barsak kanalından absorbe edilir. Böbreklerden değişmeden itrah edilir. Menorajide menstrüasyon sırasında ağızdan günde 4 kez 0.5 g verilir. Bulantı, başağrısı ve ciltte döküntü yapabilir. Türkiyede müstahzarı artık üretilmemektedir.

K vitamini ve askorbik asid: K vitamini eksikliği hallerinde oluşan kanamaları durdurmak için ağız yolundan veya parenteral olarak K vitamini preparatları uygulanır. İyatrojenik K vitamini eksikliğine neden olan aşırı dozda oral antikoagülanların yaptığı kanamalara karşı K1 vitamini (fitomenadion) uygulanır (bkz. 45. Konu). Ancak K vitamini uygulanması, K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin düzeyinde 6-12 saatten önce belirgin bir etki ve kanamada düzelme yapmaz; bu nedenle ciddi kanama hallerinde taze veya taze-dondurulmuş plazma transfüzyonu yapılarak kanama durdurulur. Bunlar elde yoksa taze tam kan transfüzyonu yapılır.

Skorbüt olgularında meydana gelen kanamalara karşı askorbik asid uygulanır.

K ve C vitaminlerine 91. ve 92. Konularda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Somatostatin: Somatostatin mideden pepsin ve asid salgılanmasını ve splanknik kan akımını güçlü bir şekilde azaltır; özel bir intravasküler koagülasyon proçesine katkısı olduğu iddia edilmişse de tartışmalıdır. Bu özellikleri nedeniyle **somatostatin** ve sentetik somatostatin analoğu **oktreotid asetat** peptik ülser kanamaları ve portal hipertansiyona bağlı kanamalar gibi özofagus, mide ve ince barsağın üst kısmından olan kanamalara karşı kullanılır. Cerrahi girişim yapılamayan olgularda somatostatin saatte bir 250 µg dozunda i.v. injeksiyonla uygulanır; sonra somatostatine 24 saatte 2 kez 3 mg i.v. infüzyonla verilerek 24-48 saat kadar devam edilir. Oktreotid 5 gün boyunca 4 saat içinde 0.1 mg sürekli i.v. infüzyonla her gün verilir. Somatostatin ve oktreotidin farmakolojik özelliklerine ve diğer kullanılış yerlerine 84. Konu'da değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **Jelatin süngeri müstahzarları:**
   - Gelfoam Sterile Powder (Upjohn, A.B.D.): 1 Gra ml ık şişe.
   - Gelfoam Sterile Sponge (çeşitli boylarda), Gelfoam Dental Packs ve Gelfoam Prostatectomy Cones (Upjohn, A.B.D): Ayrıntıları özel yayınlarda bulunabilir.
2. **Oksidlenmiş selüloz ve benzerleri müstahzarları:**
   - Surgicel (Ethicon, İngiltere): Steril gaz kompres (çeşitli boylarda).
   - Sorbacel (Hartman, Almanya): Selüloz poli(üronik asid)'den yapılmış gaz kompres ve tamponadlar.
3. **Trombin müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
4. **Tromboplastin müstahzarları:**
   - Tachostyptan Ampul (Adeka): 10 mg/5 ml ampul. 1 Ampul/kutu.
5. **Traneksamik asid müstahzarları:**
   - Transamine Film Tablet (Actavis): 500 mg traneksamik asid, 50 tablet/kutu.
   - Transamine Ampul (Actavis): 250 mg traneksamik asid /5 ml, 5 ml x10 ampul/kutu; 250 mg traneksamik asid /2.5 ml 2.5 ml x10 Ampul/kutu.
6. **Aprotinin müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
7. **Hemofilide kullanılan plazma, plazma fraksiyonları ve diğer ilaç müstahzarları:**
   - Aimafix D.I. (Onko): 500 İÜ insan plazma kaynaklı faktör IX, 1flakon/kutu.
   - Beriate P Flakon (Pharma-Tek): 500 ve 1000İÜ faktör VIII, 1 flakon/kutu.
   - Berinin P Flakon (Pharma-Tek): İnsan plazma fraksiyonu, 600İÜ, 1 flakon/kutu.
   - Betafact Flakon (Er-Kim): İnsan koagülasyon faktörü IX, 500İÜ/10 ml, 1 flakon/kutu.
   - Emoclat D.İ. (Onko): Plazma pıhtılşama faktör VIII, 500 ve 1000İÜ, 1 flakon/kutu.
   - Factane (Er-Kim): Liyofilize insan koagülasyon faktörü VIII, 500 ve 1000İÜ 1 flakon/kutu.
   - Factor VIII-8Y BLP (Sodhan): Faktör VIII farksiyon 8Y, 500İÜ, 1 flakon/kutu.,
   - Haemate P (Farma-Tek): faktör VIII aktivitesi, vWF-RCof, 500İÜ, 1 flakon/kutu
   - Hemofil (Eczacıbaşı): 500 ve 1000İÜ kurutulmuş antihemfilik faktörler, 1 flakon/kutu
   - İmmunate (Eczacıbaşı-Baxter): 500 ve 1000 İÜ faktör VIII ve vWF, 1 flakon/kutu
   - İmmunine (Eczacıbaşı-Baxter): 600 ve 1200İÜ kan koagülasyon faktörü IX, 1 flakon/kutu
   - Kogenate FS (Biem): 250, 500 ve 1000İÜ antihemofilik faktör, 1 flakon/kutu
   - Novoseven (Novo Nordisk): 1,2 ve 5 mg çözelti için toz faktör VIIa içeren flakonlar. 1 Flakon / kutu.
   - Taze Dondurulmuş Plazma (Kızılay Plasmafraksionasyon Laboratuarı): 250 ml plazma içeren şişe (-30 veya daha düşük temperatürde saklanır).
   - Dondurularak-Çöktürülmüş Plazma: 250 Ünite faktör VIII içeren (250 ml plazmaya eşdeğer), bu faktörden zenginleştirilmiş plazma (Türkiye'deki bazı kan bankalarında zaman zaman yapılır, dondurulmuş durumda saklanır).
   - Antihemofilik Faktör (Kızılay Plasmafraksionasyon Laboratuvarı): 2000 ünite (200 ml plazmadakine eşdeğer) faktör VIII içeren liyofilize (kuru) plazma fraksiyonu + 150 ml çözücü.
   - Minirin Ampul (Ferring): 4 µg desmopresin diasetat içeren 1 ml 'lik ampul. 10 Ampul/kutu (i.v. injeksiyon için).

- Minirin İntranazal Sprey ve Solüsyon (Ferring): Mililitrede 0.1 µg desmopresin diasetat içeren 2.5 ml 'lik şişeler. 1 ½işe/kutu (intranazal uygulanır).
- Minirin Oral Liyofilizat (Ferring): 60 ve 120 mcg desmopresin, her biri 30 tablet/kutu.

8. Etamsilat müstahzarları:

Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

9. Fibrinojen müstahzarları:

- Fibrinogen Human (Kızılay Plasmafraksionasyon Laboratuvarı): Cohn metoduna göre hazırlanan fraksiyon 1'e uyan 1 g liyofilize (kuru) fibrinojen. 1 g/şişe.
- Haemocompletan-P (Farma-Tek): 1 g pastörize insan fibrinojeni içeren flakon. 1 Flakon/kutu.

10. Protrombin kompleks konsantresi müstahzarları:

- Kaskadil (Er-Kim): 250 ünite insan protrombin kompleks konsantresi/10 ml, 1 Flakon/kutu

11. K vitamini müstahzarları:

- Bak. 45. ve 91. Konunun sonu.

12. C vitamini müstahzarları:

- Bak.: 90. Konunun sonu.

13. Somatostatin ve oktreotid müstahzarları:

a) Somatostatin müstahzarları:

- Somatosan Flakon (Dem): 3 mg somatostatin, 1 Flakon/kutu.

b) Oktreotid müstahzarları:

- Sandostatin Ampul (Novartis): 0.1 mg oktreotid /1 ml, 1 ml x5 Ampul/kutu
- Sandostatin Mikrokapsül içeren flakon (Novartis): 10, 20, 30 mg oktreotid, 1 flakon/kutu

47. Konu
PLAZMA HACMİNİ GENİŞLETEN SOLÜSYONLAR, KAN VE PLAZMA ÜRÜNLERİ

Arzu Topeli-İskit ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • Plazma hacmini genişletici solüsyonların hiovolemik şok tedavisindeki yararları • Kolloid solüsyonun infüzyon hızı • Plazma hacmini genişleten solüsyonların kullanılış yerleri • Kolloid solüsyonların kristaloid solüsyonlara göre avantajları • Kan hücrelerinin eksikliğinde kullanılan preparatlar • I. Plazma Yerini Tutan Modifiye Polisakkaridler • 1. Polijelin (Haemaccel, Gelofusin) • 2. Hidroskietil Nişasta (Hetastarch, Pentastarch, Tetrastarch) (HES) • 3. Dektranlar • II. Kan Kaybının veya Hipovoleminin Düzeltilmesi için Kullanılan Kan ve Plazma Ürünleri •1. Plazma • 2. Normal İnsan Serum Albümini Solüsyonu • 3. Plazma Protein Fraksiyonu Solüsyonu • 4. Tam Kan • 4. Diğerleri • Müstahzar Örnekleri •

Ağır kanama ve buna bağlı hemorajik şokta dolaşan kan hacmini yeterli düzeye döndürmek için kan ve başlangıçta kan bulunana kadar plazma verilmesi gerekir. Kan verilmesinin yararı yanında çeşitli sakıncaları da vardır: bulma zorluğu, fazla saklanamaması, tiplendirme ve matching yapılması sorunu ve hepatit B, hepatit C, AİDS vb. infeksiyonları bulaştırma immünsüpresif etki gibi. Onun yerine normal insan plazması, normal insan serum albümini, plazma protein fraksiyonu kullanılırsa infeksiyon riski (plazma hariç) ileri derecede azaltılır ve diğer sakıncalar bertaraf edilir; fakat bunlar da kan gibi pahalıdırlar ve tedavinin maliyetini yükseltirler.

Bazı **sentetik büyük moleküllü maddelerin solüsyonlarının**, dolaşan kan hacmindeki azalmayı telafi için plazma yerine kullanılabileceği bulunmuştur. Bu maddelere, **plazma hacmini genişletici** (plasma volume expander) adı verilmiştir. Bunlardan ilki Birinci Dünya savaşında kullanılmaya başlanılan gom arabik (akasya) olmuştur. Bu bitkisel polisakkaridin % 6'lık steril solüsyonu'nun onkotik basıncı, plazmanın onkotik basıncına aşağı yukarı eşittir; fakat çeşitli organlara depo edilerek onların fonksiyonunu bozması ve sık olarak alerjik reaksiyonlar oluşturması nedeniyle onun yerini bir süre sonra dekstranlar (dekstran 40 ve 70), jelatin ve polivinilpirolidon solüsyonları almıştır. Son maddenin de sakıncalarının fazla olduğu saptandığından kullanılmasından vazgeçilmiştir. Bugün kullanılan plazma yerini tutan polisakkarid solüsyonları polijelin, hidroksietil nişasta, jelatin ve dekstran 40 ve 70 ile hazırlanır.

Kanama dışındaki çeşitli şok türlerinde meydana gelen hipovoleminin düzeltilmesinde, bu durumlarda eritrosit kaybı olmadığı için hemokonsantrasyon olur ve **tam kan veya konsantre eritrosit süspansiyonu** verilmesi **gerekmez**. Hipovolemi bulunan şok tablosunda elektrolit solüsyonları veya diğer adıyla kristaloid solüsyonlar verilebilir. Kristalodi solusyonlar kısa sürede ekstravasküler alana çıkar ve intravasküler alanda yaklaşık %25-30'u bulunur. Bu nedenle etkileri daha kısa surely olabilir. Bu solüsyonların uygulanacak hacmi, hesap edilen kan kaybının veya plazma hacmi azalmasının 2–3 katı kadar olmalıdır. Kristaloid solusyonların yeterli olmadığı durumlarda duruma ve olanaklara göre **iki grup kolloidal solüsyon** kullanılır: (i) Plazma ve plazma ürünleri (normal insan serum albümini ve plazma protein fraksiyonu) solüsyonları, (ii) Plazma yerini tutan yukarıda belirtilen polisakkarid solüsyonları.

Plazma hacmini genişletici solüsyonların hipovolemik şok tedavisindeki yararları ve ortak yan tesirleri: Hipovolemik şok durumlarında, hipovoleminin erken dönemde enerjik bir şekilde ve mümkün olduğu kadar çabuk düzeltilmesi gerekir. Uygun bir kolloidal solüsyon verilmesi ile dolaşan kan hacminin normal duruma getirilmesi, şoktaki hemodinamik bozuklukları ve yetersiz durumdaki doku perfüzyonunu düzeltir. Böylece doku hipoksisini ve ona bağlı öldürücü irreversibl bozuklukları (erişkin respiratuvar distres sendromu, yaşamsal organların akut yetmezliği ve/veya dissemine intravasküler koagülasyon gibi) önler. **Bu yararlı sonuçların oluşmasında,** kolloidal solüsyon infüzyonunun: (i) kalp debisini artırması, (ii) hemodilüsyon yapması ve kan ve plazmanın artmış olan viskozitesini azaltması, (iii) kapalı duruma geçmiş kapilerleri açması ve kapalı kapilerler içine hapsedilmiş kan hücresi kümelerini serbestleştirmesi, (iv) eritrositlerin kümelenme eğilimlerini (agregabilitelerini) önlemesi, (v) kapiler içinden eritrositlerin akış hızını artırması ve (vi) periferik damar rezistansını düşürmesi rol oynar.

Kolloidal maddeler: Plazma hacmini genişletici diye adlandırılan maddeler, yukarıda belirtildiği gibi protein veya polisakkarid türü makromoleküllü kolloidlerdir. Bu amaçla kullanılan maddelerin **aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir:**

(i) İntravenöz yoldan verildiğinde, dolaşan kanda uzun süre kalıp kan hacmini yeterli düzeyde saatlerce idame ettirmelidir. (ii) Toksik tesir oluşturmaksızın ve yavaş olarak, metabolize ve itrah edilmelidir. (iii) Solüsyonunun viskozite ve onkotik basıncı plazmanınkine benzemelidir. (iv) Antijenik olmamalıdır, (v) Kan grubu testlerini, pıhtılaşmayı ve sedimantasyon hızını bozmamalıdır. (vi) maliyet-etkin olmalıdır. Bu solüsyonlar verilirken hematokritin %25-30'un altına düşmemesine dikkat edilmelidir ve hasta kipersensitivite reaksiyonları bakımından izlenmelidir. Kalp hastalığı, karaciğer hastalığı ve böbrek bozukluğu olanlarda ihtiyatlı olunmalıdır.

Yukarıda sayılan bütün solüsyonların, gerekenden fazla miktarda veya aşırı hızda i.v. infüzyon yapılması sonucu oluşan **ortak bir yan tesirleri hipervolemidir.** Özelik-

le ileri yaştaki hastalarda, bebeklerde ve kalp, akciğer ve böbrek hastalıklarında hipervolemi görece kolay oluşur. Hipervolemi aşırı derecede ise akut akciğer ödemi ve akut konjestif kalp yetmezliği belirtileri ortaya çıkar. Önlenilmesi için, fazla miktarda sıvı infüzyonu yapılacak hastalarda santral ven basıncının veya pumoner arter kama basıncının izlenmesi tavsiye edilir. Semptomatik duruma gelen **hipervoleminin tedavisi** için i.v. furosemid uygulanır ve/veya ultrafiltrasyon yapılır.

Kolloidal solüsyon infüzyonu, plazma ögelerinin interstisyel sıvıya sızmasını geçici olarak yavaşlatır; öte yandan böyle bir uygulamanın daha sonra hipovolemiyi artırma potansiyeli de vardır. Şöyle ki kolloid madde, yukarıda değinildiği gibi, genelde dışarı pek kaçmasa bile uzun süren uygulamada kendisi de interstisyel sıvıya bir miktar geçip orada birikebilir ve böylece plazmadan interstisiyel aralığa sıvı çekilmesine neden olabilir. **Kapiler sızma sendromu** denilen patolojik durumda plazma albümini ve diğer proteinlerinin interstisyel aralığa geçme oranı, plazma elektrolitlerinin ve suyunun geçiş oranından daha azdır. Bu nedenle plazma proteinlerindeki azalma pek fazla olmayabilir.

Yukarıdaki paragraflarda belirtilen iki durum aşağıda değinilecek olan yan etkiler, pahalı olmaları ve sağ kalıma belirgin etkilerinin olmaması gibi nedenlerle bazı tıp çevreleri, kolloid solüsyon infüzyonu kullanma konusunda tutucu davranırlar.

Kolloidal solüsyonun infüzyon hızı: İntravasküler kompartmana kolloidal solüsyon infüzyonunun hızı, bu kompartmandan doku içine sıvı sızmasının hızına eşit veya daha hızlı olmalı ve böylece doku perfüzyonununu normale yakın bir düzeyde sürdürmelidir. Doku perfüzyonunun yeterli düzeyde oluşunun bir göstergesi, böbrek perfüzyonunu yansıtan **idrar itrah hızı**dır. İnfüzyon sırasında idrar itrah hızını saatte en az 0.5 ml/kg (60 kg ağırlığında bir kişide 30 ml) olmalıdır. Diğer göstergeler, **kalp atış hızı, santral ven basıncı, pulmoner arter kama basıncı, kalp debisi, kalp atım hacmi, ortalama arteryel kan basıncı**dır. Bunlar idrar debisi ile birlikte uygulama sırasında saatte bir veya daha sık ve mümkünse sürekli ölçülmelidir. Uygulama sırasında ve daha önce ödem gelişmiş olabilir. Dolaşan kan hacminin düzeltilmesi sonucu perfüzyonun artması, dokuya daha önce geçmiş olan sıvıyı dolaşıma döndürebilir ve ödemi çözebilir. Ödem semptom verecek derecede değilse çözmek için diüretikler tavsiye edilmez, bu ilaçlar intravasküler hacmi daha da azaltabilirler.

Plazma hacmini genişleten solüsyonların kullanılışı ile ilgili açıklamalar: Bu solüsyonların kullanılabileceği klinik durumlar başlangıçta açıklanan hemorajik şok dahil dolaşan kan hacminin azaldığı hipovolemi ve hipovolemik şok durumlarıdır. **Hemorajik şok,** akut kan kaybının miktarına göre derecelendirilir (sınıflandırılır). Kan hacminin yaklaşık % 15'ine uyan 750 ml'den daha az kanamalı **sınıf I olgularda** sistolik kan basıncı ve nabız basıncı normaldir. Kanama kesilmişse bir elektrolit solüsyon (dengeli elektrolit solüsyonları, bkz. 49. Konu) infüzyonu ile dolaşan kan hacmi normale döndürülebilir. 750–1500 ml kan (kan hacminin % 15–30'una eşdeğer) kaybeden **sınıf II olgularda** kan verilebilir; kan bulunamıyorsa kolloid solüsyonlar elektrolit solüsyonlara tercih edilir. Kolloid solüsyonların **tam kana göre önemli bir eksikliği,** periferik dokulara oksijen taşınmasına direkt bir katkısının olmamasıdır. **Kanın dokulara oksijen taşıma (veya dokulara sunma) kapasitesi,** kalp debisi (atış hızı x atış hacmi) ve kan oksijen içeriğine bağımlıdır. Kan oksijen içeriği de hemoglobinin oksijen satürasyonu ile hemoglobin konsantrasyonunun çarpımına bağımlıdır. Kolloid solüsyonlar kan oksijen içeriğini artıramazlar; fakat hipovolemiyi düzeltip düşmüş olan kalp debisini artırarak dokulara oksijen taşıma hızını dolaylı olarak ve kısıtlı bir ölçüde artırabilirler. 1500–2000 ml kanın (kan hacminin % 30–40'ına eşdeğer) kaybolduğu **sınıf III hemorajik şok**ta ve daha fazla kan kaybının olduğu **sınıf IV hemorajik şok**ta sistolik basınç düşmüş, idrar debisi önemli ölçüde azalmış (15 ml/saat'ın altında), kalp atış hızı 120 atış/dakika'nın üstüne ve solunum sayısı dakikada 30'un üstüne çıkmıştır; beyin kan akımının ileri derecede azalması nedeniyle konfüzyon (ve sınıf IV olgularda ilave olarak uyuklama yani letarji) vardır. Sınıf III ve sınıf IV olgularda çok azalmış olan dolaşan kan hacminin ve oksijen taşıma kapasitesinin **tam kan veya konsantre eritrosit süspansiyonu** verilerek düzeltilmesi gerekir.

Dolaşan kan hacminin %15 veya daha fazla azalması ve sürmesi, hipotansiyona (sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi olarak tanımlanır) neden olduğundan bu durumlarda, sempatoadrenal ve renin-anjiotensin sistemlerinin refleks olarak aktive edilmesi sonucu periferde yaygın vazokonstriksiyon ve doku kan perfüzyonunun azalması sonucu doku hipoksisi olur. Kanama halinde kan verilmesi veya su ve elektrolit tedavisi ile birlikte konsantre eritrosit süspansiyonu verilmesi düşmüş olan hematokriti yükseltir ve yukarıdaki belirtileri, geri-dönüşsüz doku hasarı yapacak kadar fazla gecikilmemişse, düzeltir.

Plazma yerini tutucu kolloidal solüsyonlar, eğer hipovolemi ve şok, su ve tuz kaybına (dehidratasyona) bağlıysa pek kullanılmazlar; bu durumda dengeli fizyolojik elektrolit solüsyonları i.v. infüzyonla dehidratasyon düzelene kadar uygulanır. İleri derecede yanık (ilk 48 saatteki şok dönemi hariç) ve peritonit gibi uzun süre su, elektrolit ve plazma proteini kaybı yapan durumlarda da hipovolemiyi düzeltmek için plazma yerini tutucu kolloidal solüsyonlar kullanılmazlar. Bu durumlarda da, dengeli elektrolit solüsyonları yanında, plazma, plazma protein fraksiyonu veya albumin solüsyonu infüzyonu uygulanarak protein kaybının telafi edilmesi ön plana geçer.

Hipoalbüminemi durumunda kapilerden sıvı hareketini düzenleyen plazmanın onkotik basınç/hidrostatik basınç dengesinin bozulması sonucu veya **kapiler sızma sendromu**nda kapiler endotelinin zedelenmesi sonucu plazma suyunun, çözünmüş maddelerinin (çözüntüler/"solutes") ve başta albümin olmak üzere plazma proteinlerinin interstisyel aralığa kaçması, **hipovolemik şoka yol açar.** Kapiler sızma sendromu; doku iskemisi, travma veya **endotoksemi (gram–negatif bakteri sepsisi)** gibi du-

rumlarda ortaya çıkar; endotoksemide genel bir kapiler sızması olur. Diğer durumlarda travmaya (cerrahi girişim dahil) veya iskemiye maruz kalan yerlerde lokal olarak sızma olur. Bu durumlarda plazma yerini tutucu kolloidal solüsyonların tedavide yeri yoktur; plazma, plazma protein fraksiyonu veya albümin solüsyonu şok tablosu eşlik ediyor ise kolloid solusyonlar kullanılır.

Konjestif kalp yetmezliği, kardiyomyopati ve myokard infarktusu gibi durumlarda meydana gelen **kardiyojenik şoka** eşlik eden hipovolemi, kolloidal sıvı tedavisi ile düzeltilemez. Bu durumda "pompa yetmezliği" nedeniyle hipovolemi, dolaşımın sadece arteriyel tarafındadır, venöz tarafı (pulmoner dolaşım dahil) hipervolemiktir ve ödem gelişmiş olabilir.

Plazma yerini tutan kolloidal solüsyon uygulananlarda **hematokritin %25'in altına düşmemesine** dikkat edilmeli ve hasta aşırı duyarlık reaksiyonları bakımından izlenmelidir. Bazen kandaki koagülasyon faktörlerinin fazla seyreltilmiş duruma gelmesi sonucu geçici kanamalara neden olabilirler.

Kolloidal solüsyonların kristaloid solüsyonlara göre avantajları: Yukarıda belirtildiği gibi plazma hacmini genişletmek için özel durumlar dışında **elektrolit solüsyonları** (kristaloid solüsyonlar) **kullanılmaz.** Kristaloid solüsyonların kan hacmini destekleyici etkinliği çok düşüktür. Bu solüsyonlar, kolloid solüsyonların aksine büyük kısmı itibariyle **intravasküler kompartmanda kalmazlar.** Bu kompartmanın yaklaşık 5 katı kadar hacimdeki total ekstraselüler aralığa da dağılırlar veya başka bir deyişle kaçarlar ve bu olay oldukça hızlı bir şekilde olur. Ayrıca belirgin bir dehidratasyon varsa, çok daha büyük (ekstraselüler mesafenin iki katı) hacimdeki sıvı, dehidrate intraselüler mesafeye de kaçar. Şokta hücre membranında doku hipoksisine bağlı bozukluklar oluşması sonucu hücre–içi suyun azalabilmesi bu kompartmanın kristaloid sıvı tutma kapasitesini artırır. Ancak kristaloid solüsyonlar **şokun erken döneminde** ekstraselüler sıvıda meydana gelen intravasküler aralığa kayma olayını (azalmayı) çabuk şekilde düzeltebilirler.

Yukarıda belirtildiği gibi, şok tedavisinde gerektiği zaman kullanılacak kristaloid solüsyonun hacmi, **plazma hacmindeki azalmanın üç katı** hesabiyle saptanır. Deneysel çalışmalar; gerçekte normovolemiyi yeniden sağlamak için, özellikle stabil ve yüksek idrar itrah hızı hedef alınmışsa, eksikliğin üç katından çok daha fazla hacimde kristaloid solüsyon infüzyonu gerektiğini göstermiştir. Bu kadar fazla kristaloid solüsyon verilmesi, plazmanın onkotik (kolloidoosmotik) basıncında yapacağı azalmadan dolayı periferik dokularda ve hatta onkotik basınç düşüklüğüne dayanıklı bir yapı olan akciğerlerde ödeme neden olur.

Yukarıda kristaloid solüsyon için belirtilen sakıncalar, kolloidal solüsyonlar uygulandığında daha az görülür. Bu solüsyonlar uzun süre intravasküler kompartmanda kalıp dışarı pek kaçmadıklarından kan hacmini daha ufak hacimleri ile ve uzun süre desteklerler; destekleyici etkileri hemen başlar. Görece ufak hacimleri ile normovolemiyi sağladıklarından aşırı sıvı yüklenmesine neden olmazlar. Plazmanın onkotik basıncını düşürmediklerinden ödem eğilimi yaratmazlar. Ancak klinikte sağkalım açısından kristaloid solusyonlara üstünlükleri gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda ölüm oranlarını artırıcı etkileri dahi gösterilmiştir.

Kan hücrelerinin eksikliğinde kullanılan preparatlar: Bazı klinik durumlarda; belirli kan hücrelerinin, yapımının azalması veya yıkımının artması sonucu, kandaki miktarları ciddi komplikasyonlara neden olacak derecede azalmıştır. Bu durumlarda hastaya tam kan verilebilir; ancak bu, gereken kan hücrelerinin yanında gerekmeyen kan hücrelerinin de verilmesi demektir ve kan gibi bulunması zor değerli bir ilacın ziyan edilmesi veya kötüye kullanılması sayılır. Böyle durumlarda eksilen kan hücresinin konsantratı kullanılır ve uygun şekilde seyreltilerek transfüzyon yapılır. Bunlar dondurulmuş veya soğukta saklanan **eritrosit konsantratları, trombosit konsantratları ve lökosit konsantratlarıdır.** Trombosit eksikliğinde kritik sınır, 10.000/mikrolitre ve lökosit eksikliğinde 500/mikrolitredir.

Sınıflandırma: Plazma hacmini genişleten ilaç ve plazma preparatları, kanın eksilmesi durumunda kullanılan tam kanı da eklemek suretiyle aşağıda iki grup halinde sunulmuşlardır.

I. PLAZMA YERİNİ TUTAN MODİFİYE POLİSAKKARİDLER

1. JELATİNLER (HAEMACCEL, GELOFUSİN)

Sığır jelatininin hidrolizinden elde edilen polipeptid yapıda moleküllerdir. Ortalama 30-35 kilodalton molekül ağırlıklı bir polimerdir. Üre bazlı jelatin (Haemaccel) ve suksinile jelatin (Gelofusin) gibi modifiye şekilleri vardır. İntravenöz infüzyonla uygulandıktan sonra böbreklerden glomerüler filtrasyonla yavaş itrah edilir. İnfüzyonun ardından 12 saat içinde yaklaşık % 45'inin itrah edildiği saptanmıştır. İntravasküler yarı ömrü 1-3 saattir.

Polijelin, litrede 145 mmol Na^+, 5.1 mmol K^+, 6.26 mmol Ca^{2+} ve 145 mmol Cl^- içeren % 3.5'luk sulu solüsyon halinde pazarlanmıştır. Plazma hacmini artırmak için i.v. infüzyonla hipovolemi tedavisinde kullanılır. Başlangıçta 500–1000 ml i.v. infüzyonla verilir. Ayrıca cerrahide ekstrakorporeal dolaşıma tabi tutulan hastalarda veya izole organların perfüzyonu için kullanılır.

Başlıca yan tesirleri allerjik nitelikte olanlardır. Lokal (ürtiker gibi) veya sistemik alerjik reaksiyon oluşturabilir. Hipotansiyon yapabilir. Nadiren ağır anafilaktoid reaksiyon yapabilir. Koagülopatiye nadiren neden olabilir. Nefrotoksik değildirler.

2. HİDROKSİETİL NİŞASTA (HETASTARCH) (HES)

Yarı–sentetik bir polisakkariddir; kimyaca %90'dan fazlası hidroksietil grupları ile eterleştirilmiş amilopektin [(O–2–hidroksietil) nişasta]dır. Çeşitli molekül ağırlıkta (büyük kısmı 10–2.000 kilodalton arasında) irili ufaklı polimerlerin karışımından ibarettir ve ortalama molekül ağırlığı 130, 200 ve 450 kilodalton olan üç fraksiyonu kullanı-

lır. Türkiyede bulunan HAES adlı müstahzar 200-250 kilodaltonluk fraksiyonu (pentastarch; %6-10) ve Plasmasteril, 450 kilodaltonluk fraksiyonu (hetastarch; %6), Voluven 130kD fraksiyon içerir. Ortalama molekül ağırlığı 450 kilodalton olanın % 6'lık solüsyonu, fizyolojik konsantrasyondaki (% 5) plazma albümininin onkotik basıncına eşit bir basınç oluşturur. HES intravasküler kompartmanda uzun süre kalır. Verilen dozun yaklaşık % 40'ı 24 saat içinde elimine edilir. Yarı ömrü 6 saattir. Plazma hacminde yaptığı artma, i.v. infüzyondan sonra 24–36 saat kadar sürer. Hidroksietil nişasta solüsyonu litrede 130–160 mmol kadar Na^+ ve Cl^- içerir. Albümin, plazma ve plazma protein fraksiyonu gibi doğal kaynaklı kolloid solüsyonlara göre çok daha ucuzdur; aynı durum polijelin solüsyonu için de geçerlidir.

Hidroksietil nişasta bu konunun başında ayrıntılı olarak açıklandığı gibi hipovolemik şok tedavisinde ve kan verilemiyorsa veya kan sağlanana kadar hemorajik şokta kalbin dolma basıncını artırmak ve dokuların kan perfüzyonunu yeterli düzeyde sürdürmek için i.v. infüzyonla kullanılır. Başlangıçta 500–1000 ml infüze edilir; %10'luk solüsyonun günde genellikle 1500 ml den fazla verilmesi tavsiye edilmez; bu sınır %6'lık solüsyon için 2500 ml'dir. Akut hemorajik şokta infüzyon hızı 20 ml/kg/saat olarak ayarlanır. Yanık şoku, travmatik şok veya septik şokta daha yavaş infüze edilir. HES dekstranlara göre daha az anafilaksi yapar ve koagülasyonu daha az bozar. Ancak bazı incelemelerde bu bakımlardan dekstran 70 ile HES arasında fark bulunmamıştır.

Hemorajik şokta kan eşdeğeri olarak kabul edilmez.

Bulantı, kusma, ateş, üşüme ve ciltte döküntülere neden olabilir. Nadiren anafilaktoid reaksiyon yapabilir. Yüksek dozda koagülasyonu bozabilir ve hematokriti düşürür. Akut böbrek hasarı önemli bir yan etkisidir. Molekül ağırlığı 200 kD'nin üzerinde olanlarda risk daha yüksektir.

3. DEKSTRAN

Sakkaroz'un Leuconostoc mesenteroides adlı bir bakteri tarafından fermentasyonu sonucu oluşan kompleks bir polisakkariddir. Doğal dekstran çeşitli molekül ağırlıklı ve polimerizasyon derecesi farklı polisakaridlerin bir karışımıdır; asidik parsiyel hidroliz ve bunu takiben kimyasal fraksiyonlandırma proçesi ile, büyük kısmı istenilen molekül ağırlığında olan dekstrandan oluşan **fraksiyonlar** elde edilir. Tıpta kullanılan fraksiyonlar şunlardır: (i) **Dekstan 70:** Molekül ağırlığı ortalama 70 kilodalton olan fraksiyondur. (ii) **Dekstran 40** (Rheomacrodex): Molekül ağırlığı ortalama 40 kilodalton olan fraksiyondur.

Dekstranlar, fizyolojik tuzlu su veya % 5'lik glukoz solüsyonu içinde % 6'lık (Dekstran 70) veya % 10'luk (Dekstran 40) solüsyon halinde hazırlanmışlardır. Bu solüsyonların ozmotik basıncı 25°C'de 65–70 cm su basıncı kadardır.

Dekstranlar intravasküler kompartmanda uzun süre kalırlar. Molekül ağırlığı 55 kilodaltonun üstünde kalan fraksiyon, glomerüllerden süzülemez. Ancak bütün desktranlar, kanda amilaz enzimleri tarafından depolimerize edilerek daha ufak moleküllü dekstranlar haline geçerler, böylece renal itrahları kolaylaştırılır. Dekstran 70'in dolaşan kanda kalış süresi yaklaşık 12 saat kadar ve dekstran 40'ınki iki saat kadardır.

Dekstran 70, dolaşan plazma hacmini artırdığından **şok tedavisinde ve kan verilemiyorsa kanama hallerinde,** kalbin dolma basıncını artırmak için kısıtlı bir süre kullanılabilir. Dekstran 40 solüsyonu alt ekstremitein iskemik hastalıklarında periferik kan akımını düzeltmek için kullanılır. Her iki dekstran solüsyonu da cerrahi girişimlerden sonra tromboembolik olayları önlemek için antitrombotik olarak kullanılabilir; ancak daha etkili antitrombotik ilaçların çıkmasıyla bu indikasyonda kullanımları azalmıştır.

Dekstran solüsyonları i.v. infüzyonla bir kezde genellikle 500–1000 ml miktarında verilirler.

Dekstranların en önemli **yan tesirleri** alerjik nitelikte olanlardır. Kan grubu testlerini ve bazı biyokimyasal testleri bozarlar.

4. JELATİN

Jelatin hayvansal kaynaklı bir üründür.

II. KAN KAYBININ VEYA HİPOVOLEMİNİN DÜZELTİLMESİ İÇİN KULLANILAN KAN VE PLAZMA ÜRÜNLERİ

1. PLAZMA

Sitratlı tam kandan saklanma süresi içinde santrifügasyonla ayrılan plazmadır. CPD'li kandan elde edilmiş ise buzdolabında 26 gün, CPDA–1'li kandan elde edilmiş ise 40 gün saklanır; bu süre plazmanın ayrıldığı tarihten itibaren değil, onun elde edildiği kanın donörden alındığı tarihten itibaren saptanır. Plazma yerine, **taze dondurulmuş plazma** da kullanılabilir.

Plazma, plazma hacmini genişletici sıvı olarak, transfüzyon suretiyle **hipovolemik şokların ve ağır yanıklarda** oluşan **oligeminin tedavisi** için kullanılır. **Akut hemorajilere** bağlı kan kaybında tam kan bulunamadı ise onun yerine geçici olarak kullanılabilir. **Pıhtılaşma faktörü eksikliğine** veya oral antikoagülanların aşırı dozuna bağlı kanamaların tedavisindeki kullanılışına 45. Konuda değinilmiştir.

Plazma, AB grubu donörlerden alınmamışsa anti–A (0 veya B grubu donörden alınmışsa) ve/veya anti–B (0 veya A grubu donörden alınmışsa) izoaglütininleri içerir. Bu nedenle verilirken **hastanın kan grubu**nun uygun olup olmadığına bakılmalıdır. Harmanlanmış plazma ile daha fazla olmak üzere plazma uygulananlarda viral hepatit ve AİDS riski vardır.

Aşağıda yazılı iki plazma ürünü, hazırlanmaları sırasında 10 saat süre ile 60°C'de tutuldukları ve bu sırada hepatit virusları ve diğer viruslar parçalandığı için viral hepatit veya AİDS yapma olasılıkları çok düşüktür; ayrıca, kan grubu izoaglütininlerini içermezler. Bu nedenle plazma hacmini genişletici olarak normal insan serum albümini ve plazma protein fraksiyonu solüsyonları plazmaya tercih edilirler. Ancak plazma hacmini genişletici olarak, daha ucuz ve yeterli derecede güvenilir olan polisakkaridler (I.

bölümdeki ilaçlar) en fazla tercih edilirler; bu amaçla plazma ve diğer kan ürünlerinin kullanılması israf sayılır.

2. NORMAL İNSAN SERUM ALBÜMİNİ SOLÜSYONU*

İnsan plazmasının veya serumunun soğuk alkolle bir dizi presipitasyona (çöktürme ve Cohn proçesine) tabi tutulması ile elde edilen steril normal insan serum/plazma albümini solüsyonudur. Plasentadan da hazırlanabilir. En az % 95'ini plazma albümini oluşturur. Pıhtılaşma faktörleri, kan grubu antikorları ve plazma psödokolinesterazından arındırılmıştır. Viral hepatit bulaştırma olasılığı pek yoktur. Sodyum kaprilat ve/veya asetiltriptofanat ile stabilize edilmiş serum albümin preparatlarının solüsyonları, şişeleri açılmamak şartıyla 37°C'yi aşmayan temperatürde yaklaşık 3 yıl kadar saklanabilir. Şişe açıldıktan sonra 4 saat içinde kullanılmalıdır. Solüsyon içinde litre başına 100–160 mmol sodyum bulunur.

Albümin solüsyonları genellikle % 5'lik hazırlanır ve bu konsantrasyonda normal plazma ile izotoniktir; % 25'lik konsantre solüsyonu da vardır. Daha çok izotonik solüsyonu kullanılır.

Albümin solüsyonu plazmanın onkotik basıncını normale döndürmek amacıyla **ağır yanıklar, kanamalar** ve **cerrahi girişimler sonucu gelişen** hipovoleminin tedavisi için **i.v. infüzyonla kullanılır. Plazmaferez ve hemodiyaliz** sırasında kan basıncı düşmesini önlemek için kullanılabilir. **Refrakter ödemli** hastalarda dokulardaki suyun dolaşım içine mobilizasyonu için ve yenidoğanların hiperbilirubinemisinin tedavisi amacıyla yapılan exchange transfüzyona yardımcı olarak uygulanabilir. Bu son indikasyondaki yararı albümin'in kandaki serbest bilirubin'i bağlayıp inaktif hale getirmesidir. Koagülasyon faktörü içermediğinden bu faktörlerin eksikliğine bağlı kanamalarda yararı yoktur. Nefroz ve karaciğer sirozu (özellikle assit boşaltıldıktan sonra) gibi durumlardaki **hipoproteinemiyi acil olarak düzeltmek** için kısa süreli kullanılabilir; uzun süredeki yararı tartışmalıdır. Konsantre albümin solüsyonu siroz gibi hipoalbüminemili olgularda ekstraselüler sıvıyı mobilize edip diürez yapmak için de kullanılabilir.

Albümin infüzyonu bazen üşüme–titreme, ateş, ürtiker, kan basıncında düşme ve solunum hızı ile kalp atış hızında değişme yapabilir. Proteinemisi normal kimselerde hipervolemi yapabilir. İçerdiği sodyum nedeniyle ve hipervolemi riskinden ötürü, özellikle büyük miktarda verilirse eğilimi olanlarda akut akciğer ödemi ve akut konjestif kalp yetmezliği yapabilir. Kalp rezervi düşük olanlarda ve ağır anemililerde kullanılmamalıdır. Kan grubu antikorları içermediğinden grup uyuşmazlığına bağlı reaksiyona neden olmaz. Bulanık veya çökelti içeren albümin solüsyonları kullanılmamalıdır.

3. PLAZMA PROTEİN FRAKSİYONU (PPF) SOLÜSYONU

Harmanlanmış normal insan plazmasından soğuk etanolle bir dizi çöktürme işlemi sonucu elde edilen **plazma proteinleri karışımıdır.** Karışımın içindeki proteinlerin en az % 83'ü albümin, en fazla % 17'si total globülin ve en fazla % 1'i gama–globülindir.

Plazma protein fraksiyonu **aşağıdaki amaçlarla kullanılır:** (i) **Şoklarda** hipovoleminin düzeltilmesi, (ii) Bebeklerde ve küçük çocuklarda ağır diyare sonucu oluşan **dehidratasyon, hemokonsantrasyon** ve **elektrolit eksikliğine** bağlı şokun başlangıç tedavisi ve (iii) **Hipoproteinemili** hastalarda proteineminin normale döndürülmesi. Bu fraksiyon labil pıhtılaşma faktörlerini içermediği için hemofilililerin kanamasına karşı kullanılmaz.

Yan tesir olarak üşüme–titreme, ateş, ürtiker ve bulantı–kusma yapabilir. İçerdiği prekalikrein aktivatörü nedeniyle plazma protein fraksiyonu verilen hastalarda oluşan bradikinin (vazodilatör otakoid madde) nedeniyle, özellikle hızlı infüzyon yapılırsa, hipotansiyon gelişebilir. Bu nedenle prekalikrein aktivatöründen arıtılmış preparatlar yapılmıştır. Fazla miktarda verildiğinde hipervolemiye bağlı olarak akut akciğer ödemi ve akut kalp yetmezliği yapabilir. Böbrek yetmezliği olanlarda elektrolit dengesini bozup metabolik alkaloz yapabilir. Bulanık veya çökelti içeren solüsyonlar kullanılmamalıdır.

Hastaya verilecek miktar ve i.v. infüzyon hızı hastanın durumuna göre ayarlanmalıdır. Genellikle infüzyon 5–10 ml/dak sınırını geçmeyen bir hızda yapılır.

4. TAM KAN

Uygun donörlerden aseptik koşullar altında alınan ve ABO ve Rh tiplendirilmesi saptanmış olan kandır. Pıhtılaşmaması için içine sitrat; genelikle sitrat–fosfat–dekstroz mikstürü (CPD) şeklinde katılmıştır. Soğukta (1–6°C) 21 gün kadar saklanır. **Depolanmış veya diğer adıyla bankalanmış** ("banked") **kan** bunun ötesinde kullanılmaz. Ancak, **sitrat–fosfat–"double" dekstroz–adenin (CP2D –adenin)** mikstürü ile pıhtılaşmaz duruma getirilen kan **35 gün saklanabilir.** Yukarıdaki mikstürlerle karıştırılarak hazırlanan kan, depolanmaksızın hemen (kural olarak 24 saat içinde) **"taze kan" şeklinde de** kullanılabilir. Depolanmış kan transfüze edildiği zaman, dolaşımda ilk 24 saat içinde önemli ölçüde eritrosit yıkımı olur. Şöyle ki, kan içindeki eritrositlerin ancak yaklaşık % 70'i transfüzyondan sonraki 24 saat sonunda dolaşımda kalır ve canlıdır. İlk 24 saat sırasında, taze kan, depolanmış kana göre dolaşımda daha yavaş yıkılır. Bu süreden sonra bu iki tür tam kanın dolaşımdaki yıkım hızları belirgin bir farklılık göstermez. Eritrositlerin dolaşımdaki ömürleri normal olarak 110–120 gün kadardır. Bir ünite* tam kan hematokriti yaklaşık %3 (yüzde puanı anlamında) artırır.

Türkiye'de tam kan, büyük kısmı Kızılay'a ve Sağlık Bakanlığı Hastanelerine ait olan 270 Kan Merkezi veya istasyonundan temin edilir. Bu yerlerin yıllık üretimi 900.000 ünite (şişe) düzeyindedir. Gönüllülerden alınan kanlar AIDS ve hepatit B virusu, sıtma ve sifiliz bakımından taramadan geçirilir. Ayrıca bazı üniversite hastanelerinin de kan bankası vardır.

Depolanma süresi boyunca, **eritrositler içinde ve kanda bazı değişiklikler olur.** Eritrositlerin ATP ve

* "Normal human serum albumin"

2,3–difosfogliserat (2,3–DPG) içerikleri azalır. 2,3–DPG, eritrositler doku kapilerlerinden geçerken onlardan oksijen'in ayrılması (disosiyasyonu) için önemlidir. Bu maddenin eritrosit içinde azalması, kanın oksijen taşıma fonksiyonunu bozar. Yirmibir günlük depolanma sırasında önemli ölçüde bir hemoliz olmaz; eritrositlerin ancak % 1 kadarı bu süre içinde hemolizle yıkılır. Kan içindeki serbest hemoglobin, transfüzyonun ardından kandan hemen temizlenir. Bu olay, fazla kan verilmişse birkaç gün süren bir hiperbilirubinemi yapabilir. Depolanmış kan içinde ilk 24 saatte çok daha hızlı olmak üzere **trombositler yıkılır;** bu nedenle depolanmış kan, trombosit kaynağı olarak kullanılmaz. Faktör VIII depolanma sırasında çok çabuk yıkılır. Faktör V, ancak 1–2 hafta kadar yeterli düzeyde kalır. Bu nedenle büyük hacimde depolanmış kan verilmesi, alıcının dolaşımında **bu faktörleri seyreltir.** Sadece taze kan; faktör VIII veya trombosit preparatı olarak kullanılabilir. Protrombin (faktör II), faktör VII, IX ve XI depolanma süresi içinde fazla yıkılmadan kalan stabil faktörlerdir. Depolanan kanda plazma içindeki (serbest) Na+ düzeyi pek değişmez, fakat **serbest K^+ düzeyi**nde depolanma süresi ile orantılı belirgin artma olur. Bu durum, böbrek yetmezliği (oligürili veya anürili) veya hiperkalemi bulunan hastalarda transfüzyondan sonra sorun yaratabilir; bu nedenle sözkonusu durumlarda taze veya yeni depolanmış kan veya taze dondurulmuş plazma tercih edilir. Depolama süresi ile orantılı bir şekilde kan içinde amonyak miktarı da artar ve bu durum karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılan transfüzyonda sorun yaratır. Depolanma sırasında kan içindeki **serbest laktik asid** 6–7 kez artar ve pH biraz düşer; bunun pratik önemi yoktur. Kanı pıhtılaşmaz hale getirmek için eklenen **sitrat,** büyük hacimde ve kısa sürede transfüzyon yapılırsa, alıcının dolaşımında iyonize kalsiyum düzeyini azaltabilir. Bu durum kemiklerden mobilize edilen Ca^{2+} ile telafi edilebilse de çocuklarda, karaciğer fonksiyonu bozuk olanlarda ve kardiyopülmoner baypas uygulanan hastalarda kalsiyum düzeyindeki düşme belirginleşebilir. Antikoagülan prezervatif olarak sitrat yerine, **heparin kullanılması** genellikle uygun değildir. Kan heparinlenmiş ise, alıcıda pıhtılaşmayı bozduğundan rutin transfüzyon için kullanılmaz.

Kan transfüzyonundan önce "crossmatching" yapılmalıdır ve i.v. infüzyon için filtreli özel infüzyon boruları (set) kullanılmalıdır.

İndikasyonları: Taze kan veya depolanan kan; kan kaybının belirgin derecede olduğu durumlarda **"kan'ın yerine konulması" (replasman) amacıyla kullanılır.** Özgül kan ürünleri elde yoksa, trombosit veya pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği durumlarında onların replasmanı amacıyla da kullanılır. Kan kaybı olmaksızın hipovolemi gelişen durumlarda veya kan özelliği normal olanlarda, kan kaybının % 20'yi geçmediği durumlarda transfüzyon yapılmaz. İnsanda, yatar durumda olmak koşuluyla 1 litre (yaklaşık % 20) kan kaybı, kan basıncında belirgin bir düşme yapmaz. Normal donörlerden 15 dakika içinde 450 ml kan, kan basıncı, kalp atış hızı ve dolaşımla ilgili diğer parametrelerde önemli bir değişme oluşturmaksızın alınabilir. Hastada belirgin anemi varsa, acil bir cerrahi girişimden önce bunun kısa zamanda düzeltilmesi için kan transfüzyonu yapılabilir. Ancak büyük cerrahi girişimlerden önce rutin olarak bir ünite kan verilmesi; tavsiye edilen bir uygulama değildir.

Travma sonucu kan kaybeden hastada veya cerrahi girişim sırasında, **kan kaybı ve dolayısıyla gereksinimi;** dolaşan kan hacmine, hematokrit ve hemoglobin düzeyine bakılarak ve girişim sırasında mümkünse kanlı tamponlar tartılarak kestirilir ve ona göre uygun biçimde ve hızda kan verilir. Ancak **akut kanamalarda kanamanın, hematokrit düzeyini hemen değiştirmediği hatırda tutulmalıdır.**

Kanın **hacimce replasmanı dışında kan transfüzyonu,** ağır akut veya kronik anemilerde hacim azalması sözkonusu olmadığı halde, kanın oksijen taşıma kapasitesini artırmak amacıyla bazen (hastayı büyük cerrahi girişime hazırlamak gibi) kullanılır.

Yukarıda belirtildiği gibi trombosit veya plazma pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği durumlarında, bunların replasmanı için tercihen taze kan ve bazen depolanmış kan kullanılabilir.

Yan tesirleri: Tam kan infüzyonunun **başlıca yan tesirleri** şunlardır: **(i)** Donör kanında bulunan etkenlere bağlı viral hepatit, AİDS ve diğer **infeksiyon hastalıkları:** Kan transfüzyonundan sonra oluşan viral hepatitlerin yaklaşık % 90'ının, A.B.D.'de hepatit C virusuna ve geri kalanların hepatit B virusuna bağlı olduğu bulunmuştur. Anti–HİV antikoru bakımından ve hepatit B yüzey antijeni bakımından taranan donörlerden kan alınması ile, bu tür hepatit ve AİDS bulaştırılması riski ortadan kaldırılır. Hepatit C'ye bağlı akut hepatit, sıklıkla (olguların en az % 50'sinde) kronik hepatite dönüştüğü, bunların da en az % 20'sinde siroz oluştuğu ve ayrıca karaciğer kanseri oluşma potansiyeli bulunduğu için en tehlikeli hepatit şeklidir. Türkiyedeki kan bankalarında donörler anti-HİV 1 ve 2, anti HCV antikorları, hepatit B yüzey antijeni ve VDRL testi ile sırasıyla AİDS, hepatit B ve C ve sifiliz taşıyıcılığı bakımından taramadan geçirildikten sonra kan alınır. Kan ve plazma transfüzyonu ile, hepatit B ve C viruslarından, AİDS virusundan ve sifiliz etkeninden başka, sitomegalovirus, Epstein–Barr virusu, herpes simpleks virusu ve infeksiyöz mononükleoz, malarya ve bruselloz etkenleri de alıcıya bulaştırılabilir. **(ii) Alerjik reaksiyonlar:** Kan transfüzyonu yapılan kişilerin % 1–3'ünde meydana gelir. Genellikle ciddi olmayan ve kısa süren **anafilaktoid belirtiler** (ürtiker ve yaygın kaşıntı gibi) şeklinde ve transfüzyona başladıktan 60–90 dakika sonra ortaya çıkar, nadiren bronkospazm ve anjioödemin eşlik ettiği anafilaktik şok oluşabilir ve ölüme neden olabilir. Alerjik reaksiyonların ağırlığına göre adrenalin, antihistaminikler, glukokortikoider ve diğer ilaç ve araçlarla tedavi yapılır. Ciddi alerjik reaksiyon durumunda transfüzyona devam etmek veya onu tekrarlamak gerekiyorsa, lökositten ve trombositten–fakir **yıkanmış eritrositler** kullanılır. Ateş yükselmesi durumunda da aynı önleme başvurulabilir. **(iii) Ateş yükselmesi:** Genellikle transfüzyona başladıktan sonra 15 dakika içinde ortaya çıkar ve bazen 40°C'yi geçebilir. Ate-

* 1 ünite kan bir şişe veya plastik torba içindeki 450-500 ml kandır; kana 70 ml pıhtılaşmayı önleyici miktür eklendiği için toplam hacim 520-570 ml olur.

şe çoğu zaman başağrısı, üşüme–titreme ve malez eşlik eder. Genellikle, belli olmayan nedenlere veya lökositlerin ve trombositlerin HLA ve diğer antijenlerine yönelik antikorlara bağlıdır. Hemoliz oluşması veya kan içinde bakteri üremesi de ateşe neden olabilir; ateş başlamışsa transfüzyon kesilir ve bu iki olasılık araştırılır; eğer bunlar sözkonusu değilse transfüzyona devam edilir. **(iv) Hemoliz:** Kan grubu uyuşmazlığına bağlı ciddi bir reaksiyondur. Ateş, bulantı–kusma, hipotansiyon, taşikardi, huzursuzluk, göğüste ağrı ve dispne gibi belirtiler oluşturur. **Hemoglobinüriye** bağlı olarak **oligüriye, akut böbrek yetmezliği** ve **ölüme** neden olabilir. Hemolitik reaksiyonlardan şüphe ediliyor ise transfüzyon kesilir ve furosemid veya osmotik diüretik uygulanarak akut böbrek yetmezliği önlenebilir. Transfüzyon sonucu nadiren dissemine intravasküler koagülasyona bağlı kanamalar oluşabilir. Transfüzyon, nadir olarak **geç alerjik reaksiyona** bağlı, **gecikmiş hemolitik reaksiyona** da neden olabilir. **(v)** Donörden alınan kanın bakteri kontaminasyonuna bağlı **sepsis:** Kan ve plazma transfüzyonu, bu sıvıların içerdiği bakterilere bağlı olarak septik şoku taklid eden bir klinik tablo oluşturabilir. Bu durum nadir olur; en fazla görülen etkenler, 4°C'teki saklanma koşullarında çoğalmaya devam edebilen Pseudomonas ve koliform bakteriler gibi gram–negatif bakterilerdir. Antibiyotiklerle ve sistemik glukokortikoidlerle tedavi edilir. **(vi) Sitrata bağlı yan tesirler:** Tam kanın ve plazmanın içerdiği sitrat nedeniyle bu ürünlerin aşırı miktarda transfüzyonu, **hipokalsemi** sonucu bazen, kaslarda **tetani**ye, dolaşım depresyonuna ve EKG bozukluklarına neden olabilir. **(vii) İmmünizasyon:** İlk transfüzyon sırasında, alıcı, kan hücreleri veya kan proteini antijenleri tarafından immünize edilebilir ve daha sonraki transfüzyonlarda buna bağlı reaksiyon olabilir. Bu tür olaylardan biri Rh(–) olan kızların ve kadınların Rh antijeni ile immünizasyonudur. Otolog kan hariç, taze tam kan transfüzyonu seyrek de olsa post–transfüzyon **"graft–versus–host"** hastalığı yapabilir; bu, bağışıklığı baskılanmış olanlarda, erkeklerde ve kalp cerrahisi uygulananlarda daha sık olur. Transfüzyondan önce kanın irradiyasyonu bu reaksiyonun olasılığını azaltır. **(viii) Tromboflebit:** Transfüzyon yapmak için venlere yerleştirilen iğne, kanül veya plastik borular, özellikle uygulama 8 saatin ötesine geçerse yüzeyel tromboflebite neden olabilir. Bunun embolizme neden olması nadir görülen bir durumdur. **(ix) Hava embolisi:** Intravenöz transfüzyon sırasında nadir görülen bir durumdur. Normal bir erişkin bazen 200 ml'lik bir hava embolisine dayanabilir; bazen de daha ufak hacimdeki hava ciddi belirtilere ve ölüme neden olabilir. Bu durumda hasta sol yanı üzerine yatırılarak bacaklar yukarı ve baş aşağı pozisyona sokulur. **(x) Aşırı transfüzyon ve akciğer ödemi:** Kısa zamanda masif transfüzyon yapılması, hipervolemiye, özellikle kalp hastalarında hacim yüklenmesine ve buna bağlı **akut sol kalp yetmezliği** (akut akciğer ödemi)'ne neden olabilir. Aynı durum plazma genişleticilerin ve diğer parenteral sıvıların i.v. infüzyonu sırasında da görülebilir. Bu nedenle aşırı miktarda kan veya sıvı infüze edilenlerde veya kalp hastalarında santral ven basıncının izlenmesi tavsiye edilir. **(xi) Hemosideroz:** Akut durumlarda kan transfüzyonu yapıldığında sözkonusu değildir. Majör talasemi gibi kronik ağır anemililerde ve aplastik ve diğer refrakter anemilerde uzun süre kan transfüzyonu yapılmasının bir komplikasyonudur.

Ağır hemorajik şoklu (sınıf III ve IV hemorajik şok) **hastalarda,** fazla miktarda kanı görece hızlı şekilde (örneğin 1–2 saatte vücuttaki normal kan hacminin % 60'ına eşit veya daha fazla kan) vererek yapılan **masif transfüzyonda,** yukarıdaki yan tesirlerin çoğuna ilave olarak **aşağıdaki yan tesirler de meydana gelebilir:** (i) **Hipotermi:** Verilen kanın ve plazma genişletici solüsyonların ısıtılmadan verilmesine bağlıdır. Şok nedeniyle önceden gelişmiş hipotermi de bulunabilir. Kan bankasından alınan kan 4°–5°C sıcaklığındadır, ısıtılması gerekir. (ii) **Koagülopati:** Masif transfüzyon için konsantre eritrosit süspansiyonu kullanıldığında kandaki bütün koagülasyon faktörlerinin seyreltilmesine, seyreltmeye bağlı (dilüsyonel) trombositopeniye, hipotermi sonucu trombosit fonksiyonunun bozulmasına ve ağır şokta dissemine intravasküler koagülasyon gelişmesine veya karaciğerde koagülasyon faktörleri üretiminin azalmasına bağlıdır. Koagülasyon faktörleri düzeyini artırmak için her 10 konsantre eritrosit solüsyonu ünitesi başına 2 ünite taze dondurulmuş plazma verilebilir. Bu durumlardan en önemlisi dilüsyonel trombositopenidir ve trombosit sayısının 100.000 / mm^3'ün üstünde idame ettirilmesi gerekir. Ağır hipotermi varsa (vücut sıcaklığı 33°C> gibi) koagülasyon bozukluğu ancak hasta ısıltıldıktan sonra tedaviye yanıt vermeye başlar. (iii) **Hipokalsemi:** Bu durum, kan antikoagülanları olarak genellikle kullanılan sitrat–fosfat–dekstroz karışımındaki sitratın kandaki iyonize Ca^{2+}'u bağlamasına bağlıdır. Normotermik hastalar bir dakikada, 150 ml kan içindeki sitratı metabolize ederler. Hipotermi, şok, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hipokapni nedeniyle sitrat inaktivasyonu yavaşlayabilir ve hipokalsemi olabilir. Buna bağlı ciddi kardiyak aritmiler gelişebilir. Hipokalsemi, iyonize kalsiyum düzeyi üzerinden (total kalsiyum üzerinden değil) değerlendirilmelidir. Dilüsyonel hipoalbüminemi nedeniye iyonize fraksiyon azalmaksızın total kalseminin düşmesi sıklıkla görülür, Masif transfüzyon sırasında verilen her 4 ünite kan için 1 g kalsiyum glükonat verilmesi hipokalsemiyi önler. (iv) **Hiperkalemi ve hemoliz:** Yukarıda açıklanmış olan bu yan tesirler masif hemoliz sırasında daha belirgin ve ciddi derecede meydana gelebilir.

4. DİĞERLERİ

Konsantre eritrosit süspansiyonu, lökositten ve trombositten–fakir eritrosit süspansiyonu ve dondurulmuş eritrosit süspansiyonu

Pıhtılaşmaz hale getirilmiş kanın içindeki hücrelerin çökmesinden veya kanın santrifüjlenmesinden sonra supernatant plazmanın ayrılması suretiyle **konsantre eritrosit süspansiyonu** kan bankalarında hazırlanabilir. Hacminin yaklaşık % 70'ini eritrositler ve % 30 kadarını plazma teşkil eder.

Lökosit ve trombositten–fakir eritrosit süspansiyonu; pıhtılaşmaz hale getirilmiş kanın eritrositlerinin çökmesinden veya düşük hızla santrifüjlenmesinden sonra,

üstte kalan ve lökosit ile trombositten zengin tabakanın ("buffy coat") ve supernatant plazmanın aspire edilmesi sonucu geride kalan eritrosit tabakası steril izotonik bir solüsyonla yıkanarak hazırlanır. Bu nedenle **yıkanmış eritrosit preparatı** diye de adlandırılır. Tam kan transfüzyonuna **ateşli ve alerjik reaksiyon gösteren hastalarda** kullanılır. Bu hastalarda dondurulmuş eritrosit süspansiyonu da kullanılabilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **POLİJELİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Haemaccel Serum (DEM): % 3,5 polijelin, 500 ml infüzyon şişesi.
2. **HİROKSİETİL NİŞASTA MÜSTAHZARLARI:**
   - Bioplazma İntravenöz İnfüzyon Solüsyonu % 6 (Osel): % 6 hidroksietil nişasta ve % 0,9 sodyum klorür, 500 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz.
   - Hemohes % 6 İntravenöz İnfüzyon Solüsyonu (B. Braun): % 6 hidroksietil nişasta ve % 0,9 sodyum klorür, 500 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz.
   - HAES-steril İntravenöz İnfüzyon Solüsyonu (Fresenius Kabi): % 10 hidroksi etilnişasta ve % 0.9 sodyum klorür, 500 ml infüzyon şişesi
3. **DEKSTRAN MÜSTAHZARLARI:**

a) **Dekstran 70 müstahzarları:**
   - Macrodex İnfüzyon Torbası (Eczacıbaşı- Baxter): %6 dekstran-70 ve % 0,9 sodyum klorür, 500 ml infüzyon torbası, setli ve setsiz.

b) **Dekstran 40 müstahzarları:**
   - Rheomacrodex İnfüzyon Torbası (Eczacıbaşı-Baxter): %10 dekstran-40 ve % 0,9 sodyum klorür, 500 ml infüzyon torbası, setli ve setsiz.
   - Rheomacrodex İnfüzyon Şişesi (Eczacıbaşı-Baxter): % 10 dekstran-40 ve % 0,9 sodyum klorür, 500 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz

4. **KAN VE PLAZMA:**
   - Tam kan ve plazma kan bankalarından sağlanır. Plazma hacmini genişletmek amacıyla kullanılan plazma fraksiyonlarından sadece normal insan serum albümini solüsyonu Türkiye'de vardır ve Kızılay Plazma Fraksionasyonu Laboratuvarında 70 ml, tuzsuz % 15'lik konsantre çözelti halinde yapılır.
5. **CPD-ADENİN MİKSTÜRÜ MÜSTAHZARLARI:**
   - CPD-Adenin-1 Antikoagülan Solüsyonlu Fenwal Kan Torbası (Travenol/Eczacıbaşı): 63 ml solüsyon içeren, kan toplamaya özgü 450 ml'lik torba.

IV. BÖLÜM

SU, TUZ ve ASİD - BAZ DENGESİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

48. KONU DİÜRETİK İLAÇLAR, 559
49. KONU SU VE ELEKTROLİT DENGESİ BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR, 584
50. KONU ASİD-BAZ DENGESİ BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR, 599

48. Konu
DİÜRETİK İLAÇLAR

Hakan S. Orer ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • Diüretik Etki ile İlgili Temel Fizyolojik Kavramlar • Fraksiyonel sodyum itrahı • Postdiüretik sodyum retansiyonu • Diüretiklerin Etki Yerleri • 1. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri • 2. Osmotik Diüretikler • 3. Na^+-K^+-2ClSimportu İnhibitörleri (Kıvrım Diüretikleri) • Furosemid • Bumetanid • Etakrinik Asid • 4. Na^+-ClSimportu İnhibitörleri (Tiazid Grubu Diüretikler) • Tiazid-Benzeri Diüretikler • 5. Potasyum Tutucu Diüretikler • Aldosteron (Mineralokortikoid) Reseptör Antagonistleri • Spironolakton • Na^+ Kanalı İnhibitörleri • Amilorid • Triamteren • Diüretiklerin Klinik Farmakolojisi • Ödemli Hastalıklarda Diüretik Kullanılışı • Özel Bazı Durumların Tedavisi • Ödemsiz Durumların Tedavisi • Müstahzar Örnekleri •

Diüretikler idrar hacmini artıran ilaçlardır. Bu ilaçlar çoğunlukla, primer olarak sodyum ve klorür iyonunun böbrek tübüllerinden (tubuluslarından) geçerken reabsorpsiyonunu azaltarak itrahını artırırlar. Diüretiklerin bu etkisine **natriüretik** etki denir. Ultrafiltrattaki Na^+ ve Cl-iyonları osmotik basıncın yaklaşık % 90'ı gibi büyük bir kısmından sorumludur. Bu iyonların reabsorpsiyonundaki azalma, peşinden pasif olarak absorbe edilen suyun reabsorpsiyonunda azalmaya neden olur. Böylece, diüretikler ikincil olarak, su reabsorpsiyonunu azaltarak **diürez** (idrar itrah hızında, dolayısıyla hacminde artma) yaparlar. Sonuçta, net sodyum ve **net su itrahı artar, su ve tuz dengesini negatifleşir.**

Fazla su içmek (su yükleme) de, idrar hacmini artırır; ancak atılan miktar alınana eşittir ve net su veya sodyum kaybı olmaz. Dolayısıyla bu durum gerçek bir diüretik etki sayılmaz.

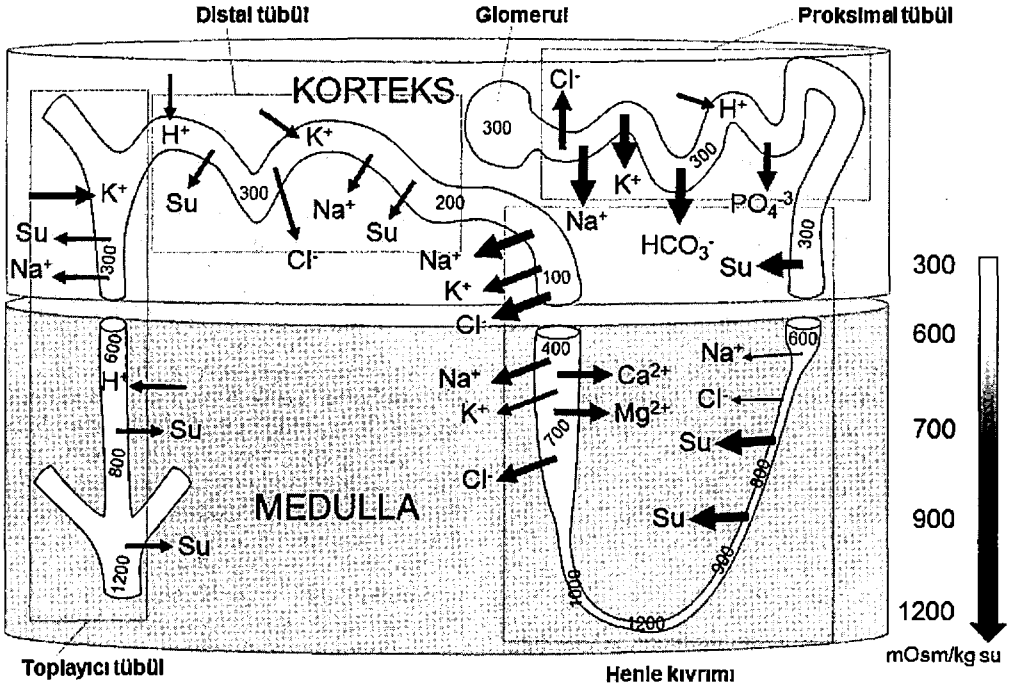
DİÜRETİK ETKİ İLE İLGİLİ TEMEL FİZYOLOJİK KAVRAMLAR

Böbreklerin fonksiyonel birimi nefrondur. Her bir böbrekte bir milyon kadar nefron vardır. Nefron, birbirini takip eden 4 kısımdan oluşur: (i) Glomerül, (ii) Proksimal tübül, (iii) Henle kıvrımı ve (iv) Distal tübül (Şekil 48.1). Henle kıvrımının inen kalın kısmını proksimal tübüle ve çıkan kalın kısmını distal tübüle dahil eden ve Henle kıvrımının inen ve çıkan ince kısmını **orta (ara) tübül** olarak adlandırılan sınıflandırma da vardır. Bu sınıflandırmaya göre Henle kıvrımı proksimal tübülün son kısmı, orta tübül ve distal tübülün ilk kısmından oluşur. Proksimal tübül içinde 3 segment ve distal tübül içinde 4 segment ayırt edilir. Ayrıca nefronlardan gelen filtratı böbrek pelvisine taşıyan toplayıcı tübüller ve toplayıcı duktuslardan oluşan toplayıcı kanal sistemi de idrar oluşumuna katkıda bulunur. Farklı nefron bölümlerinde yerleşen epitel hücrelerinin farklı morfolojik ve fizyolojik özellikler taşıması, nefron boyunca sıvı-elektrolit reabsorsiyonu ve sekresyonu mekanizmalarını da farklı kılmaktadır

İdrar hacmi ve bileşimini etkileyen üç temel fizyolojik olay vardır. Bunlar: **(i) glomerüler filtrasyon, (ii) tübüler reabsorpsiyon ve (iii) tübüler salgılama**dır.

Kalp debisinin yaklaşık 1/4'ü böbreklere gider. Bu da günde 1500-1800 litre kana karşılık gelmektedir. Glomerüllerden geçen plazma ultrafiltrasyona uğrar. Dakikada süzülen sıvı miktarı (glomerüler filtrasyon hızı) yaklaşık 130 ml ve 24 saatte 180 litre kadardır. Yirmidört saatte süzülen sıvı 1600 g'dan fazla sodyum klorür, 500 g kadar sodyum bikarbonat, 180 g glukoz, 100 g askorbik asid içerir. Süzülen sıvı tübüllere geçer ve tübüller boyunca ilerlerken tübül epiteli tarafından su ve içindeki çözünmüş maddeler kısmen veya tamamen reabsorbe edilir; az sayıdaki bazı madde ise hiç reabsorbe olmaz ve idrarla atılır. Bu süreç bir anlamda glomerüler filtrasyon ile "kaybedilen" elektrolitlerin aktif transport ile geri kazanılması olduğundan, büyük miktarda enerji gerektirir; böbrekler oksijen tüketimi açısından da en önde gelen organlardandır. Süzülen sıvının glomerülden böbrek pelvisine kadar %99'u reabsorbe olur. Sodyum, klorür ve bikarbonat da yaklaşık olarak aynı oranda reabsorbe edilir. Glomerül filtrasyon hızı sabit kalıp, tübüllerdeki sıvının reabsorpsiyon oranı % 99'dan % 98'e düşse, çıkan idrarın hacmi iki kat olur; çünkü reabsorpsiyondan kurtulup dışarı atılan fraksiyon %1'den %2'ye çıkar. Bu nedenle tübüllerde suyun (daha doğrusu sodyumun) reabsorpsiyonunu engelleyen ilaçlar güçlü diüretik etki gösterirler.

Nefron tübüllerini oluşturan epitel hücrelerinin lümene bakan membran (lüminal veya apikal ya da fırçalı membran), ve interstiyel sıvıya bakan membran (bazolateral membran) kısmı üzerinde yerleşen **transmembranal transport sistemleri,** sodyum, klorür ve diğer çözüntülerin ("solute") lümen ile interstiyel sıvı arasında ya hücre içinden (transselüler) ya da hücreler arasındaki sıkı kavşaklar içinden geçerek (paraselüler) taşınmasını sağlarlar. Bu taşıma mekanizmaları enerjiye olan gereksinimleri bakımından aktif ve pasif olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Pasif taşıma mekanizmaları **basit difüzyon** (membranın lipid tabakaları içinden aracısız geçiş), **kanal-aracılı difüzyon** ve **taşıyıcı molekül-aracılı difüzyon** (kolaylaştırılmış difüzyon veya uniport) olarak üç çeşittir. Basit difüzyonla geçiş daima çözüntünün yüksek konsantrasyondan olduğu membran yüzünden düşük konsantrasyonda olduğu yüze doğru konsantrasyon gradiyenti ve elektrokimyasal gradiyent boyunca ("yokuş aşağı") olur. **Aktif transport mekanizmaları** ise, enerji kullanarak iyonların, elektrokimyasal veya konsantrasyon gradiyentlerinin aksi yönünde düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona doğru ("yokuş yukarı") taşınmasını sağlar. Doğrudan ATP yıkımı ile ortaya çıkan kinetik enerjinin yanısıra, bu kinetik enerji sayesinde biriken potansiyel enerji de aktif taşıma için kullanılabilir. Kinetik enerjinin doğrudan kullanıldığı taşıma **primer**, potansiyel enerjinin kullanıldığı taşıma ise **sekonder** aktif transport olarak tanımlanmıştır. Primer aktif transporttan temel olarak **elektrojenik sodyum pompası** (Na^+, K^+-ATPaz) sorumludur. Bu pompa aslında vücuttaki tüm hücrelerde bulunur ve bir ATP molekülünün hidrolizi ile 3 Na^+ iyonunu hücreden dışarı atıp, 2 K^+ iyonunu içeri alır; esas fonksiyonu hücre içini negatif tutmaktır (bkz. 42. Konu). Tüm nefron boyunca sodyum pompası epitel hücresinin sadece bazolateral membranında



Şekil 48.1. Nefronun çeşitli segmentlerindeki önemli transport ve difüzyon olaylarının şematik olarak gösterilişi.

yerleşmiştir. Böylece, lüminal ve bazolateral taraflar arasında oluşan elektrokimyasal gradiyent, sekonder aktif transportta potansiyel enerji (itici güç) olarak iş görür. Sodyum pompası kadar önemli olmamakla birlikte kalsiyum pompası ve proton pompası gibi başka ATPaz'lar da vardır. Bunlardan fizyolojik önemi olanlara aşağıda değinilmiştir. **Aktif transport sistemleri** birden çok iyon çeşidini birlikte taşıyabilirler: tüm iyonlar aynı yönde taşınıyorsa, taşıyıcı proteinler **kotransport (veya simport);** zıt yönlerde taşınıyorsa, **değiştokuş (antiport, kontratransport)** olarak adlandırılır (Tablo 48.1). Nefron boyunca iyonlar, su reabsorpsiyonunun (lümenden interstisyel sıvıya su akışının) hızlı olduğu yerlerde su ile sürüklenmek ("water/solvent drag") suretiyle de interstisyel aralığa taşınırlar.

Nefron boyunca suya geçirgenlik farklılık gösterir. Su, hem paraselüler yoldan osmoz ile, hem de transselüler olarak su porları (akuaporinler) aracılığıyla reabsorbe edilir. Akuaporinler, altı transmembraner geçiş bölgeli dört monomerin bir araya gelmesi ile oluşan su kanallarıdır. Nefron boyunca en az yedi farklı akuaporin (AQP) tipi olduğu gösterilmiştir. Bunlardan akuaporin 1, 2, 3 ve 4'ün fizyolojik görevleri daha iyi bilinmektedir. Proksimal tübül ve Henle kıvrımının inen kolunda hem lüminal hem de bazolateral tarafta yerleşen AQP1 su geçirgenliğini atırarak idrarın konsantre edilmesinde önemli rol oynar. Distal tübül ve toplayıcı kanallarda ise su geçirgenliği antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen arjinin-vazopresin (AVP) tarafından düzenlenir. Normalde bu segmentler suya geçirgen değildir; ancak, distal tübülün "ana (principal) hücre" sitoplazmasında veziküllerde depolanan AQP2, AVP etkisiyle hızla lüminal membrana yamanır (translokasyon) ve böylece membranın suya geçirgenliği artar. AVP ayrıca bazolateral membranda yerleşen AQP3 ve AQP4'ün ekspresyonunu da artırır. Nefrojenik diabetes insipidus'un AQP2 geninde bir mutasyon sonucu geliştiği anlaşılmıştır.

Böbrekler asit-baz dengesi açısından da önemli roller üstlenirler. Vücut sıvılarının fizyolojik pH'sının korunabilmesi için, metabolik etkinlik sonucu biriken H^+ iyonlarının itrahı ve glomeruler filtrasyonla kaybedilen bikarbonatın geri emilimi gereklidir. Bikarbonatın kaybedilmesi halinde biriken H^+'in vücuttan atılması mümkün olmaz. Çünkü, idrardaki her fazla HCO_3^- molekülü, vücutta fazladan kalan H^+ iyonuna karşılık gelmektedir. Lipid ve karbonhidrat metabolizmasında açığa çıkan asit niteliğindeki ürünler daha çok HCO_3 /CO_2 tamponu ile akciğerlerden atılarak temizlenirler. Ancak, başta amino asit metabolizması olmak üzere farklı metabolik yolaklarda oluşan, HCl ve benzeri, non-karbonik asit ürünleri sadece böbrekler yoluyla vücuttan atılabilir. Bu metabolitlerin güçlü asitler olması nedeniyle, itrah işleminin idrar pH'sını fazla değiştirmeden yapılması da şarttır. Bunun için fosfat, kreatinin ve amonyak tamponları kullanılır. Proksimal tübülde, gerek iyonize organik asidin anyonik kısmı gerekse iyonize organik bazın katyonik kısmını lümene salgılayarak itrah edilmesini sağlayan özelleşmiş taşıma sistemleri bulunur. Asit veya baz yapılı ilaçların tübüler salgılanması da bu sistemler aracılığıyla olmaktadır.

Organik asit kaynaklı anyonik ve organik baz kaynaklı katyonik iyonlar birbirleriyle fonksiyonel bakımdan kenetli taşıyıcı sistemlerin eşgüdümlü çalışmasıyla peritübüler masafeden lümene geçirilirler. Anyonlar, aynı zamanda alfa ketoglutaratın hücre içinden dışarıya taşınmasını da sağlayan bazolateral membrandaki bir değiştokuşçu (antiport) aracılığıyla hücre içine alınarak, lümen tarafında kolaylaştırılmış difüzyon ile salgılanırlar. Gerek alfa ketoglutarat gerekse anyon konsantrasyonları hücre

Tablo 48.1: Diüretik etki mekanizmalarında önemli rol oynayan aktif taşıyıcı moleküller ve başlıca yerleşim yerleri

Taşıma türü	Taşıyıcı protein	Taşınan iyonlar	Bulunduğu yer	Epitel üzerinde yerleşim yeri
Primer	Elektrojenik sodyum pompası	Na^+, K^+	Tüm nefron ve toplayıcı tübül segmentleri	Bazolateral
	Proton pompası	H^+	Toplayıcı tübül A ve B tipi araya-konmuş hücreler	Lüminal ve bazolateral
Sekonder	Na^+, K^+, Cl^- simportu	Na^+, K^+, Cl^-	Henle kıvrımı çıkan kolu	Lüminal
	Na^+, HCO_3^- simportu	Na^+, HCO_3^-	Proksimal tübül	Bazolateral
	Na^+, Cl^- simportu	Na^+, Cl^-	Distal tübül	Lüminal
	Na^+, H^+ antiportu	Na^+, H^+	Proksimal tübül	Lüminal
	Cl^-, HCO_3^- antiportu	Cl^-, HCO_3^-	Toplayıcı tübül A ve B tipi araya-konmuş hücreler	Bazolateral ve lüminal

içinde daha yüksektir. Değiştokuşçu, anyonu konsantrasyon gradiyentinin aksi yönünde içeri taşımak için ketoglutaratın yarattığı konsantrasyon gradiyentini, yani potansiyel enerjiyi kullanır. Alfa ketoglutaratın hücre içinde daha yüksek konsantrasyonda bulunması, sodyum iyonu ile birlikte bir simport tarafından hücre içine alınması ile olur. Bu aşamada, peritübüler mesafede daha yüksek olan sodyum konsantrasyonunun yarattığı potansiyel enerji, simportun çalışmasını sağlar. İçeri giren sodyum, bazolateral taraftaki Na^+/K^+ ATPaz (sodyum pompası) tarafından hücre dışına atılır. Böylece yukarıdaki değiştokuş ve simport basamaklarının gerçekleşmesi için gerekli kinetik enerji (ATP) sodyum pompası tarafından sağlanmış olur.

Katyonlar, konsantrasyon gradiyentleri doğrultusunda kolaylaştırılmış difüzyonla bazolateral membrandan epitel hücresine alınıp, lümen tarafındaki bir katyon-H^+ değiştokuşçusu ile salgılanırlar. Bu sırada, içeri giren H^+, lümen tarafındaki bir başka değiştokuşçu tarafından Na^+ ile değiştirierek lümene geri salgılanır. Geri emilen sodyum ise, bazolateral taraftaki sodyum pompası tarafından peritübüler aralığa ulaştırılır. Anyonlarda olduğu gibi, burada da kinetik enerji bazolateral taraftaki sodyum pompası tarafından sağlanır.

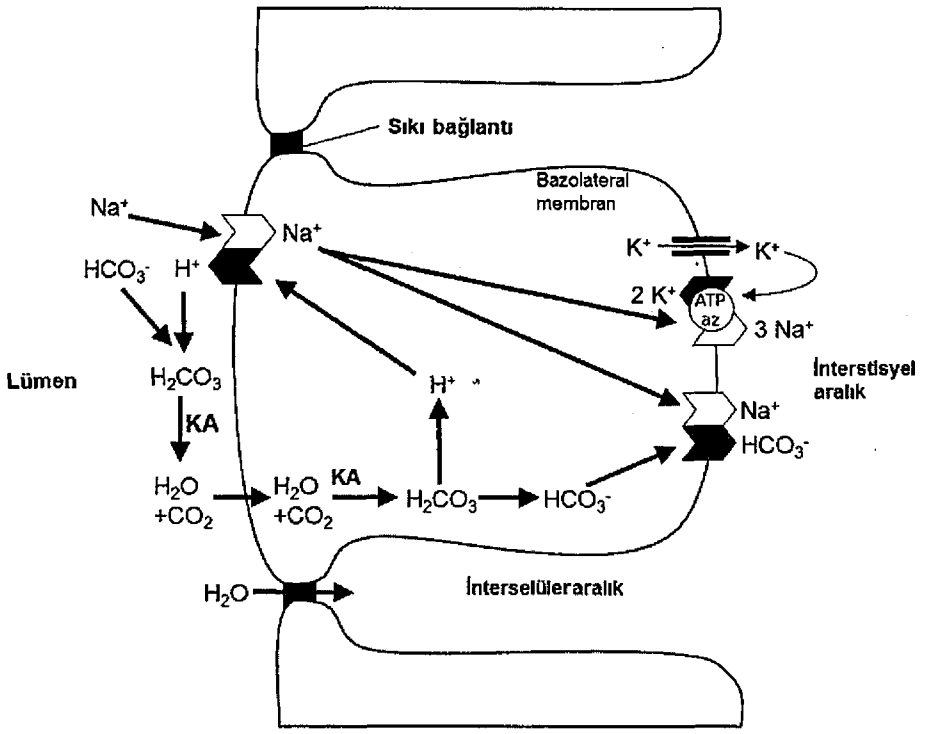
Proksimal tübüllerde (Şekil 48.2), glomerüler filtrat içindeki sodyum ve suyun % 60-70'i, bikarbonatın ise yaklaşık %90'ı reabsorbe edilir; klorür reabsorpsiyonu ise daha azdır. Bu nedenle ültrafiltrat proksimal tübülü terk ederken, Cl^-/HCO_3^- oranı klorür lehine artar. Bikarbonat reabsorpsiyonunda, lüminal membrandaki ve sitoplazmadaki karbonik anhidraz enziminin etkinliği rol oynar. Sodyum iyonu, **lümenden tübül hücresine** lüminal membrandaki Na^+-H^+-değiştokuşçusu ile girer ve bazolateral membranda yerleşmiş olan Na^+, K^+-ATPaz aracılığı ile interstisyel sıvıya aktarılır, oradan da peritübüler kapilerlere geçer. Antidiüretik hormon etkisinden bağımsız olarak, proksimal tübül hücrelerinin suya geçirgenliği yüksektir; bunun sonucunda su, sodyum ve klorürü izlemek suretiyle serbest şekilde absorbe edilir. Başka bir deyişle su, izoosmotik bir şekilde reabsorpsiyona uğrar ve proksimal tübül boyunca ultrafiltratın izoosmotik durumu bozulmaz, Na^+ konsantrasyonu değişmez; fakat bikarbonat konsantrasyonu azalır ve Cl^-'ünki artar. Proksimal tübüllerde K^+ reabsorpsiyonu da aktif bir işlemdir ve burada glomerülden gelen potasyumun % 80-90'u reabsorbe edilir. Klorür iyonu, Na^+'u izleyerek pasif bir şekilde reabsorbe edilir. Filtrat içindeki glukoz ve amino asidlerin tümü ile fosfatın büyük kısmı özel kotransport mekanizmaları ile (sodyum-glukoz, sodyum-amino asid ve sodyum-fosfat kotransportları gibi) proksimal tübüllerde reabsorpsiyona uğrar. Kalsiyumun %70 kadarı buradan basit difüzyonla kana geçer.

Karbonik anhidraz inhibitörü diüretik ilaçların primer etki yeri proksimal tübüldür; ayrıca bu segmentin orta kısmı, klinikte kullanılan diüretiklerin çoğunun tübül lümenine aktif transportla **salgılandıkları** itrah yerlerdir. Diüretiklerin çoğu asidik yapıdadır ve anyonlara özgü taşıyıcı (bkz. 6. Konu) tarafından salgılanırlar. Aynı taşıyıcı ile salgılanan organik asidler (birçok ilaç asidik yapıdadır) birbirleri ile yarışarak birbirlerinin salgılanmasını azaltırlar. Kural olarak diüretiklerin **nefronda etki gösterebilmeleri için lümene geçmeleri gerekir;** bu nedenle diüretik ilaçların etki güçleri plazma konsantrasyonlarından çok, tübül lümeni sıvısındaki konsantrasyonları ile orantılıdır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kanda endojen organik asidlerin konsantrasyonu ve tübüllerden salgılanmaları artar, diüretik ilaçların salgılanması yarışma sonucu azalır. Sonuçta ilaçların diüretik etkinlikleri düşer. Onun için, üremili hastalarda diüretikler daha yüksek dozda verilirler.

Primer etki yeri proksimal tübül olan diüretikler, görece **zayıf diüretik etki** yaparlar. Bu segmentte sodyum reabsorpsiyonu güçlü bir şekilde inhibe edilse bile, kayıp, nefronun daha aşağı (distal)* segmentleri tarafından kısmen veya tamamen kompanse edilir ve nefron boyunca gerçekleşen total reabsorpsiyon miktarı pek değişmez. Bunun iki nedeni vardır: (i) Proksimal tübüllerde sodyum reabsorpsiyonunun inhibisyonu, Henle kıvrımının çıkan kolu ve distal tübüle gelen Na^+ ve Cl^- miktarında artışa ve oradaki reabsorpsiyonun daha etkin yapılmasına neden olur. (ii) Tübüler sıvıdaki Na^+ konsantrasyonunun artması, suyu da lümen içinde tutacağından, tübül içi basınç artar. Bu durum, basınç gradiyentinin azalması nedeniyle glomerüler filtrasyonu yavaşlatabilir (tübüloglomerüler feedback).

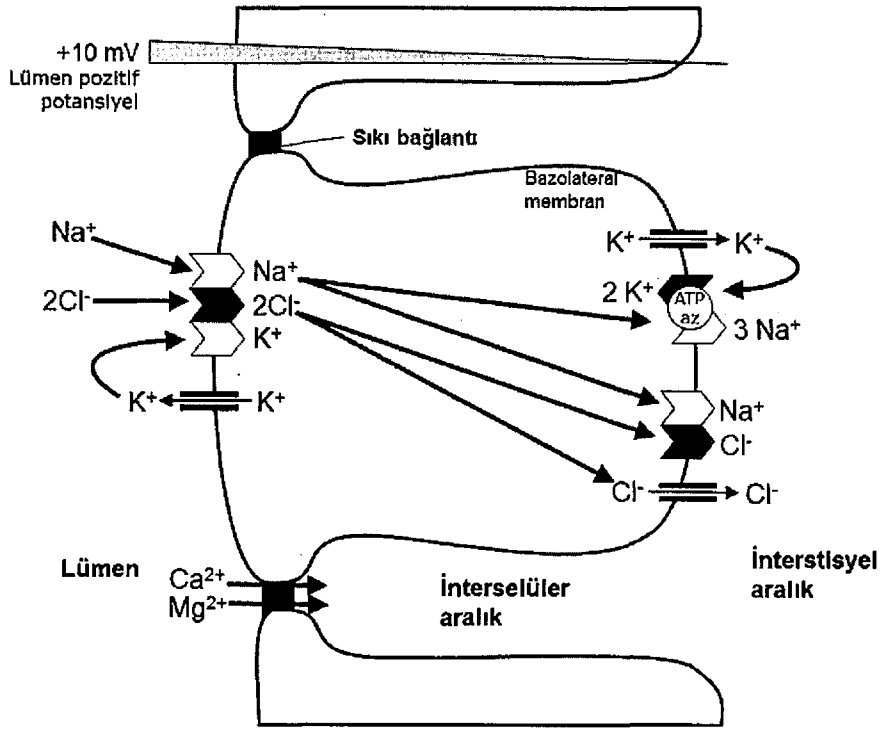
Henle kıvrımının inen (ince) kolunda Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonu olmaz; bu kısımda suya geçirgenlik yük-

* Distal segmentler deyimini distal tübül ile karıştırmayın; bu deyim proksimal tübülün aşağısında kalan bütün nefron segmentlerini kapsar.



Şekil 48.2. Proksimal tübül

sektir ve sadece pasif su reabsorpsiyonu olur. Pasif difüzyon için gerekli osmotik gradiyent, üre, Na^+ ve Cl^-'den zengin peritübüler (medüller) interstisyumun, medullanın derinliklerinde giderek daha da hipertonikleşmesi ile sağlanır (bkz. Şekil 48.1). Böbreğin kortikal kısımda osmolalite düşük, medullada ise yüksektir. Ultrafiltrat inen koldan çıkan kola geçtiğinde sodyum klorürden zenginleşmiş durumda, yani hipertoniktir. **Henle kıvrımının çıkan kolu**nun ilk kısmı olan **ince kısmında,** az miktarda pasif Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonu olur. Henle kıvrımının bu kısmından başlayarak toplayıcı tübüllere kadar suya geçirgenlik ileri derecede azalır. Bu kısımda elektrolitlerin reabsorbe olmasına karşın, su lümen içinde kaldığından, osmolalite distal tübüle doğru gittikçe azalır. İdrarın konsantre edilebilmesi için medulla interstisyumunun aşırı hipertonik olması gereklidir. Henle kıvrımının çıkan **(ascending)**



Şekil 48.3. Henle kıvrımının çıkan kalın kolu

kolunun kalın kısmı, önce medulla ve sonra da korteks içinde seyreder, aynı şekilde toplayıcı kanallar da korteksten başlayıp medullaya sokulurlar ve oradan böbrek pelvisine ulaşırlar. Medulla kan akımı hızının düşüklüğü de hipertonikliğin sürdürülmesine katkıda bulunur.

Çıkan kolun kalın kısmında (Şekil 48.3), lüminal membranda yüksek kapasiteli bir elektrolit reabsorpsiyon mekanizması olan **sodyum/potasyum/2 klorür** (Na^+-K^+-$2Cl^-$) **simportu (kotransportu)** bulunur. Simport, iyonları lümenden hücre içine dört iyon (Na^+, K^+, $2Cl^-$) bir birim olacak şekilde taşır. Hücre içine giren Na^+'un interstisyel tarafa aktarılması, diğer segmentlerde olduğu gibi, **bazolateral membranda yerleşen sodyum pompası (Na^+, K^+ATPaz)** ile olur. Toplam Na^+ reabsorbsiyonunun yaklaşık dörtte biri kadarlık (% 22-32) önemli bir bölümü bu segmentte yapılır. Lüminal membranda ayrıca, üçlü kotransport mekanizmasının optimum ölçülerde çalışması için önem taşıyan **K^+ kanalları** bulunur. Lümen sıvısında K^+ düzeyi diğer iki iyonun düzeyine göre çok daha düşük olduğundan, kotransportun stokiometrisinin korunması için lümene hücre içinden adeta sürekli bir sızıntı şeklinde K^+ salgılanması gereklidir. Lüminal membranda bir de H^+'i lümene pompalayan ve karşılığında Na^+'u hücre içine alan **Na^+-H^+ değiştokuş** mekanizması bulunur. Kıvrım diüretikleri, hücre içi Na^+ düzeyini düşürerek, Na^+-H^+ değişkokuşunu stimüle ederler ve hücreden proton kaybını artırarak hücreyi kalevileştirirler; bu durumda H^+'in lümene itrahı yanında K^+'un itrahı ve kaybı da artar. Bazolateral taraftaki K^+ ve Cl^- kanalları ile Cl^-'a özgül kotransport mekanizması da bu iyonların hücre içinden geçerek interstisyel alana taşınmalarını sağlar.

Lüminal taraftaki K^+ sızıntısı ayrıca, lümen-pozitif potansiyelin oluşumunda da başrolü oynar. Henle kıvrımının çıkan kolu boyunca, lüminal kenar ile bazolateral kenar arasında 5-25 mV kadar bir "lümen-pozitif" transepiteliyal potansiyel farkının olması, **divalent katyonların** (Ca^{2+} ve Mg^{2+}) **basit difüzyonla** hücreler arası sıkı bağlantılardan **reabsorpsiyonunu** kolaylaştıran bir elektrostatik gradiyent yaratır. Filtrattaki Mg^{2+}'nin % 50-60 ve Ca^{2+}'un % 20 kadarı buradan reabsorbe edilir.

Çıkan kolun medüller bölümünün Na^+ ve Cl^-'ü reabsorbe etme kapasitesi yüksektir; burası furosemid ve benzeri en güçlü diüretiklerin etki yeridir. Bu bölümün ardından gelen kortikal bölümün aktif Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyon kapasitesi daha düşüktür. Burayı furosemid ve benzeri ilaçlar yanında tiazidler de etkilerler. Medüller bölümde Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonu prostaglandin E2 tarafından, kortikal bölümde ise bikarbonat iyonu tarafından kısmen azaltılır. Filtratta bikarbonat düzeyini yükselten karbonik anhidraz inhibitörü ilaçlar kortikal kısımda sodyum klorür reabsorpsiyonunu biraz azaltırlar.

Henle kıvrımının çıkan kolunun medüller bölümünde filtrat yukarı (kortekse doğru) çıkarken, sodyum klorürün reabsorpsiyonla kaybı nedeniyle osmolalite azalır. Bu bölümün kortikal bölümle birleşme yerinde filtrat aşağı yukarı izoosmotik hale gelir. Bundan sonra kortikal bölüm boyunca ve distal tübülde onun toplayıcı kanala kavuşma yerine kadar idrar dilüe olmakta devam eder. İdrarın tuz içeriğinin giderek azaldığı segmentler olan Henle kıvrımının çıkan kalın kolu ile distal tübüle nefronun **dilüsyon segmenti** adı verilir. Henle kıvrımının çıkan kolunun medüller bölümü, hem direkt olarak dilüsyon yapar ve hem de interstisyel dokunun hipertonik olmasını sağlayarak dolaylı yoldan idrarın konsantre edilebilmesi için gerekli ortamı hazırlar. İdrarın konsantre edilmesinde primer rol oynayan segment toplayıcı tübüller ve duktuslardır. Bu nedenle, Henle kıvrımının kalın çıkan kolunu etkileyen diüretik ilaçlar (furosemid gibi) böbreğin **hem dilüsyon ve hem de konsantrasyon yeteneğini azaltırlar;** onun ilerisindeki kortikal dilüsyon segmentine etki yapan ilaçlar ise (tiazidler gibi) sadece dilüsyonu bozarlar.

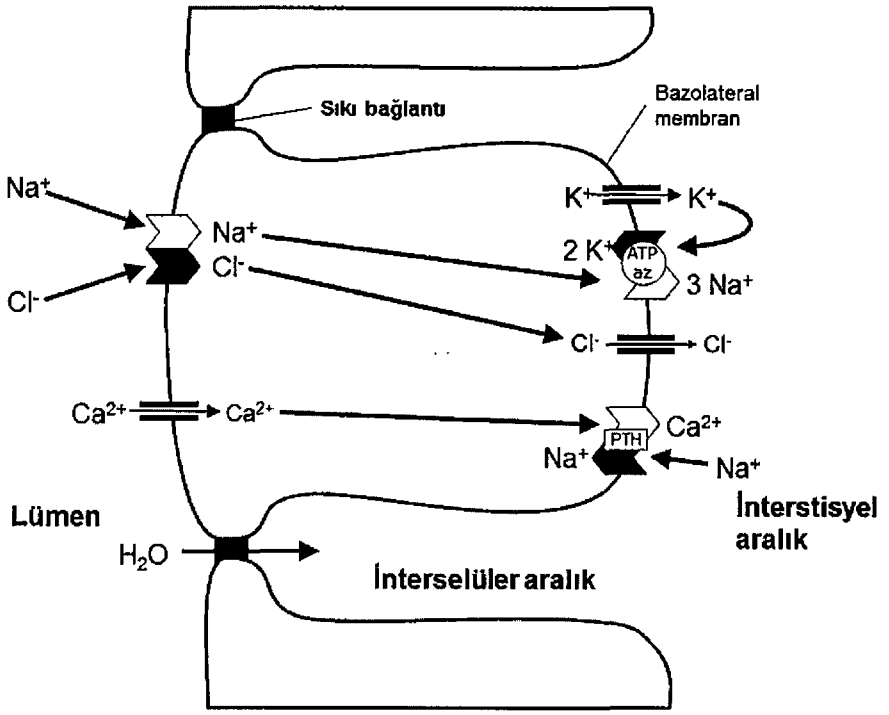
Henle kıvrımının bitiminde **"macula densa"** adında özelleşmiş bir grup tübül epitel hücresi bulunur, bu kısmında tübül glomerüle komşudur; bu hücreler tübül sıvısındaki tuz içeriğine duyarlıdır ve eğer tuz konsantrasyonu düşükse hemen yakınından geçen glomerül aferent arteriyolünü (preglomerüler arteriyol) uyararak vazokonstriksiyona neden olurlar (bkz. 88. Konu, Anjiotensinler). Bu şekilde glomerüler filtrasyon hızı bir feedback mekanizmayla azaltılarak su ve tuz kaybı önlenmiş olur. Bu mekanizmaya "tüberoglomerüler feedback" denir

Distal tübüller (Şekil 48.4), proksimal tübüle ve Henle kıvrımının kollarına göre hayli kısa olan ve sodyum reabsorpsiyon kapasitesi düşük (toplamın yaklaşık %5-10'u) olan bir nefron bölümüdür. Bu tübüller kortikal dilüsyon segmentinin bir parçasıdır. Suya karşı geçirgen değildirler; Na^+ ve Cl^-'ü reabsorbe ederler. Bu iyonların distal tübüldeki reabsorpsiyonları lüminal membranda yerleşmiş olan Na^+-Cl^- simportu (kotransportu) ile sağlanır. Bu mekanizma, **insanda aldosterona** duyarlı değildir. Na^+ hücre içinden interstisyel sıvıya, diğer segmentlerde olduğu gibi, bazolateral membranda yerleşmiş **Na^+, K^+ATPaz** tarafından aktif transportla taşınır ve oradan peritübüler kapilerlere geçer. Bu segment AVP'ye de duyarlı değildir. Distal tübül, aynı zamanda, paratiroid hormonunun etkisi altında **Ca^{2+}'un, aktif transportla** reabsorbe edildiği yerdir; absorpsiyon toplayıcı kanallarda da devam eder. Ancak filtrattaki kalsiyumun bu segmentlere ulaşabilen % 5 kadarlık bir kısmı bu iki yerden kana geçer; büyük kısmı daha önce Henle kıvrımından reabsorbe edilmiştir. Burada sodyum reabsorpsiyonunu azaltan diüretikler (tiazidler gibi), Ca^{2+} reabsorpsiyonunu artırırlar. Bu segmentte Ca^{2+} ve Na^+ reabsorpsiyonları arasında ters bir ilişki vardır.

Toplayıcı tübüller (Şekil 48.5), fonksiyon yönünden farklı **üç bölüme ayrılırlar:** kortikal, dış medüller ve papiler (medüller) toplayıcı tübül (sonuncu bölüme toplayıcı duktuslar denir). Diüretik etki bakımından kortikal kısım daha önemlidir. Kortikal kısımdan medüllaya doğru ilerledikçe aldosterona duyarlılık azalır.

Korteks-medülla sınırında (dış medüller kısım) Na^+ reabsorpsiyonu ve K^+ salgılanması çok sınırlıdır. Ancak **H^+ salgılanması** oldukça fazladır. Papiler bölümdeki olaylar, diğer bölümlerdekiler kadar incelenmemiştir; toplayıcı tübüllerin suya geçirgenliği antidiüretik hormon (ADH) tarafından ayarlanır. Bu hormonun yokluğunda geçirgenlik tümüyle ortadan kalkar.

Toplayıcı tübüllerde Na^+ reabsorpsiyonu **aldosterona bağımlıdır,** klorür onu pasif olarak izler. Aldosteron böbreklerden reabsorbe edilen toplam sodyumun sadece 1/50 kadarından (yaklaşık 500 mEq) sorumludur (aldosteronun hücre düzeyindeki etkileri için 78. Konu'ya bakınız). Bu segmentte Na^+ reabsorpsiyonu ile lümene K^+ ve H^+ salgılanması birbirlerine karmaşık bir değiştokuş mekanizması ile kenetlidir. Na^+ reabsorpsiyonunu azaltan diüretikler (triamteren ve spironolakton gibi) K^+ ve H^+ salgılanmasını da azaltırlar ve bu iyonların vücutta tutulmasına neden olurlar. Bu segmente ulaşan filtratta Na^+ konsant-

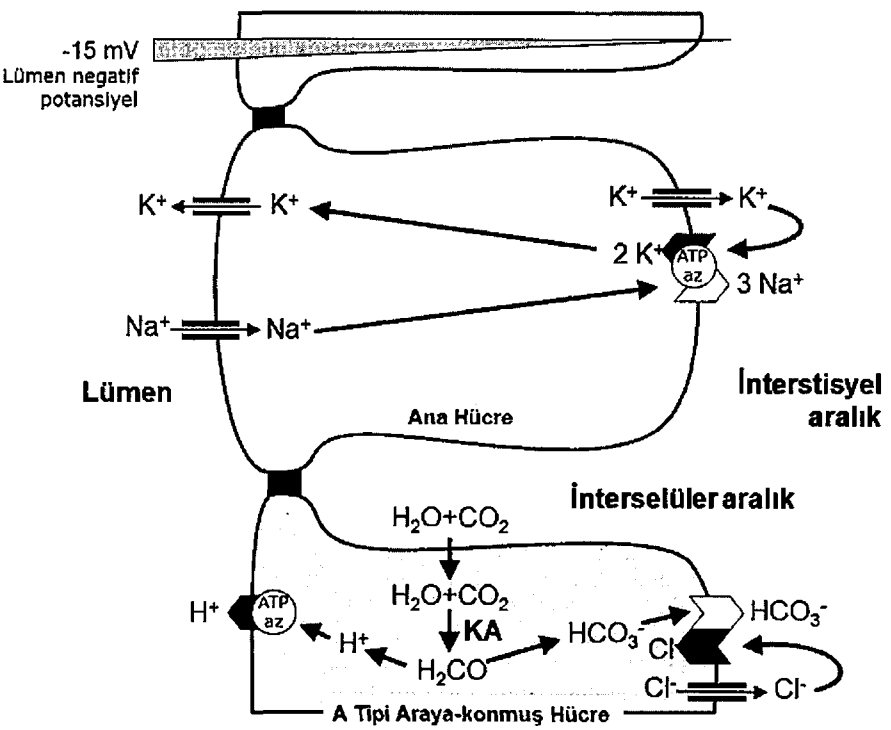


Şekil 48.4. Distal tübül

rasyonunun artması iyon değiştokuşunu hızlandırır ve K^+ ve H^+ kaybı artar.

Toplayıcı tübüllerde, filtrat klorürden yana iyice fakirleşmiş, onun yerini kısmen, fosfat ve sülfat gibi reabsorbe edilmeyen anyonlar almıştır. Bunun sonucunda, epitel hücresinin "lümen tarafında 15 mV daha negatif" bir potansiyel farkı oluşur. Bu transtübüler fark, aldosteron salgılanması ve etkinliğine paralel olarak artar; lüminal Na^+ kanallarını inhibe eden amilorid gibi diüretik ilaçlar ile azalır. Bu segmentte AVP varlığında **suya geçirgenlik (permeabilite) artar** ve onun miktarı ile orantılı olarak su reabsorpsiyonu olur.

Toplayıcı kanal **tübül hücrelerinin**, yukarıdaki olaylara farklı katkısı olan **üç türü** vardır (Arruda ve Cowell,



Şekil 48.5. Toplayıcı tübüldeki simport (kotransport) ve antiport (kontratransport) olayları, iyon kanalları ve pasif difüzyon olayları

1994). Bütün hücrelerin % 60'ını teşkil eden **ana** ("principal") hücreler, lüminal membranlarındaki **Na^+ kanalları** içinden Na^+'u reabsorbe eder ve **K^+ kanalları** içinden lümene K^+ salgılarlar; içeri sodyum transportunun artması -bir anlamda transepitelyal elektrokimyasal gradiyenti de azaltarak"lümen-negatif elektriksel potansiyel farkı"nı artırır. Bu hücrelerin bazolateral membranında, tüm nefron segmentlerinde olduğu gibi **Na^+, K^+-ATPaz** bulunur. Diğer iki tip hücre ise **A ve B tipi araya-konmuş ("intercalated") hücreler** olarak adlandırılır. Bu hücrelerde karbonik anhidraz enzimi vardır ve proksimal tübüldeki gibi su ve karbondioksidden karbonik asid (yani $H^+HCO_3^-$) oluşumunu katalizler. A tipi hücreler lüminal membranda **H^+ pompası (H^+-ATPaz)** içerirler, bazolateral membranlarında ise **Cl^-/HCO_3 değiştokuşçusu** vardır. Bu hücreler karbonik anhidraz reaksiyonu ile içlerinde oluşan H^+'i lüminal membranlarında bulunan H^+ pompası ile lümene salgılarlar ve karşılığında lümenden K^+ reabsorbe ederler; HCO_3^-'ü ise bazolateral membranlarından kana verirler, karşılığında Cl^-'ü içeri alırlar. Lüminal membranda ayrıca, Cl^-'ün lümene atılarak resirkülasyonunu sağlayan bir **klorür kanalı** bulunur. Hücre içi klorür konsantrasyonu interstisyel aralığa göre daha yüksektir. B tipi hücreler ise A tipi hücrelerin tersi yönde çalışarak lümene bikarbonat, interstisyel aralığa H^+ salgılarlar (H^+ pompası onlarda bazolateral membrandadır). Araya-konmuş hücreler esas olarak **asid-baz dengesinin korunması** ile görevlidirler; bunların her iki tipinde de sitoplazmada çok sayıda **vakuol veya vezikül** bulunur ve bu keseciklerin membranında H^+ATPaz yerleşmiştir. Bu hücrelerde asidoz ve alkaloz durumunda vakuoller mobilize edilir, vakuol membranları ve dolayısıyla H^+-ATPaz hücre membranına yamanır. Asidoz halinde yamanma lüminal membrana olur ve lümene H^+ salgılanması artar, alkaloz durumunda ise yamanma bazolateral membrana olur ve böylece hücreden interstisyel aralığa H^+ transferi artar.

Çeşitli diüretik ilaçların nefronun proksimalde kalan bölümlerine etkileri ile Na^+ reabsorpsiyonunu azaltmaları, toplayıcı tübüllere gelen sıvıda Na^+ konsantrasyonunu artırır, sonuçta bu kısımdan sodyum reabsorpsiyonu ve buna karşılık K^+ kaybı artar. Bu olay diüretik ilaçların **hipokalemi yapmasının temel sebebidir.** Kısa etki süreli bir diüretik ilaç verildiğinde toplayıcı kanalın kortikal bölümüne Na^+ yüklenmesi kısa süreli olur ve potasyum kaybındaki artma, ilaç etkisinin kaybolduğu dozlar-arası intervalde hiç olmazsa kısmen telafi edilebilir. Uzun etkili süreli ilaçlarla ise telafi olanağı azalır ve K^+ kaybı daha fazla olur.

Fraksiyonel sodyum itrahı: Yukarıda belirtildiği gibi, ültrafiltrat içindeki sodyum klorürün çok büyük bir kısmı nefronun çeşitli segmentlerinden absorbe edilir (Tablo 48.3). Sodyum alımı, diyete göre değişiklik gösterir; oysaki ekstraselüler sıvı kompartmanının Na^+ içeriği ve hacmi normal koşullarda sabit tutulur. Bu durum, böbreklerden tuz itrahının besinle alınan miktara eşit olacak şekilde yapılması ile sağlanır. Başka bir deyişle, böbreklerde tuzun reabsorpsiyon oranı alınan miktara göre ayarlanır; reabsorpsiyondan kurtulup itrah edilen tuz miktarı, günlük alınan tuz miktarına bağlıdır. Glomerüllerden süzülen sıvı (filtrat) Bowman kapsülü içinde iken sodyum klorür oranı yaklaşık % 0.9 kadardır. O halde, günlük glomerüler filtrasyon hacmi 180 litre kabul edilirse, bunun içindeki tuz miktarı yaklaşık 1600 gram kadardır. Kişi günde 10 gram tuz almışsa, böbreklerden 10 gram kadar tuz idrar içinde atılır. Tübüller, filtrattaki tuzun % 99 kadarını reabsorbe edebilmektedirler. Bu duruma göre normalde belirli bir süre içindeki **"itrah edilen sodyum/filtrasyona uğrayan sodyum oranı"** yani **fraksiyonel sodyum itrahı** aşağı yukarı %1 kadardır. Diüretik ilaçlar fraksiyonel sodyum itrahını artırırlar ve onların bu parametreyi maksimum artırma dereceleri, **natriüretik etkililiklerinin (efikasitelerinin) bir göstergesidir.** Bazı güçlü diüretikler, etkilerinin (etki yerindeki konsantrasyonlarının) maksimuma eriştiği esnada bu oranı % 40'a kadar artırabilirler (Tablo 48.3).

Diüretik bir ilacın tek bir dozunun itrah edilen sodyum miktarında yaptığı artma, ilacın etkililiği, yani fraksiyonel sodyum itrahında yaptığı artmanın yanında, etki süresine de bağlıdır. Bu nedenle orta güçlü ve uzun etkili bir diüretik ilacın tek dozunun neden olduğu toplam sodyum kaybı, daha güçlü, fakat kısa süreli bir ilacınkinden daha fazla olabilir.

Natriüretik etkinin sürece kısıtlılığı: Diüretikler, ödemli hastalıklarda genişlemiş olan ekstraselüler sıvı hacmini (ESH) azaltmak, özel bir deyimle aşırı hacim yükünü gidermek için kullanılırlar. ESH'nin genişlemesi, ödemli hastalıklarda, vücutta total sodyum miktarının artmasının, başka bir deyişle Na^+ yüklenmesinin sonucudur. Diüretik ilaç tedavisine başlanıldığında, ilk günlerde Na^+ itrah hızının artması (natriüretik etki) sonucu besinle alınana göre çok daha fazla sodyum atılır ve vücuttan **net sodyum kaybı** olur. Oluşan **negatif sodyum dengesi** ile genişlemiş ekstraselüler sıvı hacmi azaltılır, ödem ortadan kalkar, hasta bir miktar kilo kaybeder. Bu durum karşısında kompansatuvar (telafi edici) mekanizmalar aktive olarak böbrekten aşırı Na^+ ve su kaybedilmesini engeller. Bu olaya **"diüretik freni"** adı verilir. Tedaviye devam edildiğinde, ilk günlerde vücut total sodyum miktarında meydana gelen net azalma korunur. Ancak, kararlı duruma erişildiğinde, diüretik ilacın natriüretik/diüretik etkisi başlangıçtakine göre daha azdır ve günlük Na^+ kaybı, besinle alınana eşit bir düzeye inmiştir. Diüretik tedavi kesildiğinde, kompansatuvar mekanizmaların hala aktif olması nedeniyle sodyum itrahı azalacağından, negatif sodyum dengesi, ilk anda "pozitif"e döner, zamanla normale gelir.

Sözü edilen diüretik etkinin frenlenmesi olayı esas olarak, (i) ESH'nin azalması (hacim büzülmesi) sonucu kan basıncının düşmesine ve bunun sonucu ortalama kan basıncının düşmeden önceki yüksekliğinin böbrekte yaptığı natriürezin **(basınç natriürezinin)** azalmasına, (ii) sempatik sinir sisteminin refleks olarak aktive edilmesine, (iii) renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin etkinliğinin artırılmasına ve (iv) böbrek tübül hücrelerinde adaptif genomik mekanizmaların harekete geçirilmesine bağlıdır. Genomik

TABLO 48.2
Glomerülden süzülenin yüzdesi olarak nefronun çeşitli segmentlerinde normal durumda reabsorbe edilen yaklaşık Na^+ miktarının karşılaştırılması (bölgesel sodyum reabsorpsiyonu)

Yer	Reabsorbe olan yaklaşık Na^+ miktarı (glomerülden süzülenin yüzdesi olarak)
Proksimal tübül	% 60-70
Henle kıvrımının çıkan kolu	% 23-32
Distal tübül	% 4
Toplayıcı tübüller	% 3
İdrarla çıkan	% 1

TABLO 48.3

Çeşitli diüretik ilaçların natriüretik etki gücüne göre sınıflandırılması

Sınıf	İlaç	Maksimum etkin dozda verildiğinde fraksiyonel sodyum itrahının[1] yaklaşık doruk değeri
Güçlü diüretikler	Furosemid	% 40
	Etakrinik asid	% 30
	Bumetanid	% 20
	Cıvalı diüretikler	% 20
Orta güçlü diüretikler	Tiazidler	% 10
Zayıf diüretikler	Triamteren	% 2
	Aldosteron antagonistleri	% 2
	Karbonik anhidraz inhibitörleri	% 2-4
	Osmotik diüretikler ve ksantin türevleri	% 2 >

1. Fraksiyonel sodyum itrahı, itrah edilen sodyum/filtrasyona uğrayan sodyum oranıdır, ilacın natriüretik etki derecesinin bir göstergesidir.

aktivasyon sonucu tübül hücrelerindeki iyon transport proteinlerinin ekspresyonu ve sentezinin yanısıra bazolateral ve belki lüminal membranın yüzölçümü de artar.

Ek bir mekanizma, güçlü kıvrım diüretiklerinin etkilerinin frenlenmesinde rol oynar. Henle kıvrımındaki tuz reabsorpsiyonunun azalmasıyla distal tübül ve toplayıcı tübüllere erişen sodyum klorür miktarının artması Na^+ ve Cl^- transportunda kompansatuvar veya adaptif bir artma yaparak bu iyonların reabsorpsiyonunu artırır. Deney hayvanlarında bu özel mekanizma ile, daha yukarıda açıklanan kompansatuvar mekanizmalar devreye girmeden, su ve tuz retansiyonunun geliştiği gösterilmiştir.

Diüretiklerin etki yerleri

Böbreğin itrahla ilgili çeşitli fonksiyonlarını incelemeye olanak veren yöntemlerin geliştirilmesi sonucu, günümüzde diüretik ilaçların etki yerleri oldukça kesin bir şekilde saptanmıştır. Bu alanda kullanılan yöntemler arasında, özellikle akışı kesme (stop-flow) yöntemi, serbest su klerensi ve osmotik klerensin incelenmesi, mikroponksiyon, in situ mikroperfüzyon ve böbrek dokusu kesitlerinde osmolalite, sodyum ve üre konsantrasyonu ölçümleri bulunur.

Diüretik ilaçlar nefronun belirli bir kısmını (primer etki yeri) daha fazla etkileyerek idrar itrahını artırırlarken, aynı zamanda diğer kısımlarda da ikincil derecede etki yaparlar. Primer etki yerlerine göre diüretik ilaçlar aşağıdaki şekilde gruplandırılabilirler.

1. Primer etkileri proksimal tübül üzerine olanlar: Karbonik anhidraz inhibitörleri,

2. Primer etkileri Henle kıvrımı üzerine olanlar (kıvrım diüretikleri): Furosemid, bumetanid ve eskiden kullanılan etakrinik asid ve cıvalı diüretikler. Bunlar en güçlü diüretiklerdir. **Yüksek tavanlı diüretikler** diye de adlandırılırlar. Esas olarak Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın kısmının medüller ve kortikal bölümlerini etkilerler. Osmotik diüretiklerin primer etki yerlerinin de Henle kıvrımı olduğu anlaşılmıştır; ancak bunlar zayıf diüretiklerdir ve kıvrım diüretiği ya da yüksek tavanlı diüretik tanımının kapsamına girmezler.

3. Primer etkileri distal tübül üzerine olanlar: Bunlar tiazid grubu diüretikler ve tiazid-benzeri diüretiklerdir. Ayrıca Henle kıvrımının çıkan kolunun kortikal bölümünü etkilerler.

4. Primer etkileri kortikal toplayıcı tübüller üzerine olanlar: Bunlar aldosteron antagonistleri (spironolakton, eplerenon ve kanrenon) ve triamteren ve amilorid'dir. Bunlara **potasyum tutucu** diüretikler adı verilir. Distal tübülün son kısmını da etkilerler.

Diüretik ilaçlar, böbreğin elektrolit ve su itrahı fonksiyonu ile ilgili önemli fizyolojik parametreler olan **osmotik klirens'i ve serbest-su klirensi** (serbest-su üretimi)'ni etkilerler. Bu değerlerde yaptıkları değişmelerin niteliğine göre diüretik ilaçların nefrondaki etki yerleri kestirilebilir. Bu konuda Kitabın 3. Baskısının 2. Cildinde ayrıntılı bilgi verilmiştir (bkz. s. 1316).

Diüretikler yukarıda belirtilen primer etki yerlerine veya etki güçlerine (Tablo 48.2) göre sınıflandırılabilirler. Ancak, klinik bakımından daha anlamlı olan; etki mekanizmalarına göre yapılan sınıflandırmadır. Aşağıda diüretik ilaçlar bu şekilde sınıflandırılarak sunulmuşlardır.

DİÜRETİK İLAÇLAR

1. KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin, diüretik ve natriüretik etkileri zayıftır. Bu ilaçlar fraksiyonel sodyum itrahı değerini % 2-4'e kadar artırabilirler. Daha etkin ve daha az toksik olan ve tolerans gelişmesi sorunu olmayan yeni diüretiklerin çıkması ile terapötik önemlerini yitirmişlerdir; tek başlarına nadiren kullanılırlar. Ancak, ilk modern diüretik ilaç grubu olmaları ve böbrek fizyolojisi ve farmakolojisinin anlaşılmasındaki önemleri nedeniyle tarihsel ve kavramsal yönden değerlidirler. Bu grup ilaçların bulunuşu, en basit yapılı bir antibakteriyel sulfonamid türü olan sulfanilamid'in, metabolik asidoz ve idrarda kalevileşme yaptığının 1940'larda tesadüf sonucu farkedilmesi ile olmuştur. Bugün kullanılan antibakteriyel sulfonamidler, serbest sulfonamid (-SO2-NH2) grubu içermediklerinden karbonik anhidrazı inhibe etmezler. Ancak gerek kıvrım diüretiklerinin, gerekse tiazidlerin geliştirilmesinde model olarak asetazolamid kullanıldığından sulfonamid grubu yeni ilaçlarda da korunmuştur. Primer etki yerleri, karbonik anhidrazın en yoğun bulunduğu ve Na^+ reabsorpsiyonunda temel rol oynadığı proksimal tübüllerdir.

Asetazolamid: Mide-barsak kanalından kolaylıkla absorbe edilir. Salgılama suretiyle proksimal tübüllerden itrah edilerek elimine edilir. Tübül hücrelerini, lümene bakan yüzlerinden etkiler; bu nedenle lümene salgılanması etkinliği yönünden önemlidir. İdrar hacmini, alınışından kısa bir süre sonra yükseltir; idrar içinde, itrah edilen Na^+, K^+ ve bikarbonat miktarını artırır ve klorür miktarını azaltır. Asetazolamid ağızdan günlük 250-500 mg dozunda kulamlır. Aynı dozda parenteral (i.m. veya i.v.) de uygulanabilir.

Karbonik anhidraz böbrek korteksinde proksimal ve daha az olmak üzere distal ve toplayıcı tübül hücrelerinin lüminal ve bazolateral membranları ile sitoplazmasında yerleşmiştir. Ayrıca eritrositlerde, mide mukozasında ve beyinde bulunur. İnhibitörlere gösterdikleri duyarlık bakımından farklı izoenzimleri bulunmaktadır: izoenzim I mide paryetal hücrelerinde, izoenzim II ise böbrek tübül hücrelerinde ve gözde processus ciliaris'te bulunur. Sitoplazmadaki izoenzim ise tip IV olarak tanımlanmıştır. Karbonik anhidraz çok önemli bir enzimdir, çünkü böbreğin alkalileri tasarruf etmesini, asid idrar çıkarmasını ve böylece ekstraselüler sıvının asid-baz dengesini korumasını sağlar. Gözde processus ciliaris'te aköz hümör üretilmesinde ve midede H^+ salgılanmasında da görev yapar. Asetazolamid ve benzeri ilaçlar diüretik etkiden başka, gözde aköz hümör salgılanmasında azalmaya da neden olurlar, fakat mide paryetal hücrelerdeki izoenzim farklı olduğundan, ancak çok yüksek dozlarda asit salgılamasına etki ederler.

Karbonik anhidraz (KAH) enziminin böbrek fizyolojisindeki yeri: Karbonik anhidraz enzimi aşağıda gösterilen kimyasal reaksiyonda karbondioksid ve su molekülünden karbonik asid (H_2CO_3) oluşumunu katalizleyen enzimdir:

$$CO_2 + H_2O \xleftarrow{KAH} H_2CO_3 \longrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

H_2CO_3 hücre içinde stabil olmadığından, protondan fakir olan hemen tamamı iyonize olur. Böylece, başta proksimal tübül olmak üzere nefron boyunca tübül hücrelerinde su ve CO_2'den H^+ ve HCO_3^- oluşur. **H^+, lüminal taraftaki H^+-Na^+ değiştokuşçusu ile lümene** salgılanır; bunun karşılığında Na^+ iyonu lümenden hücreye alınır. HCO_3^- ise hücreden bazolateral membrandaki Na^+- HCO_3^- simportu ile interstiyel sıvıya aktarılır ve peritübüler kapilerlere ulaşarak kana geçer. Buna göre tübül hücrelerinden H^+ salgılanması, plazmaya, ekivalan miktarda HCO_3^- eklenmesi demektir. Ayrıca salgılanan H^+'nin bir kısmı, glomerüler filtrattaki HCO_3^-'ün geri alımını sağlar. Şöyle ki, lüminal taraftaki KAH sayesinde, H^+, filtrattaki HCO_3 ile birleşerek karbonik asid oluşturur, stabil olmayan karbonik asid, yüksek miktarda proton içeren lümende hızla su ve CO_2'ye ayrışır. Bikarbonat iyonu, elektriksel yükü nedeniyle güç reabsorbe olduğu halde CO_2 molekülünün membrandan geçişi çok kolaydır. Lümene salgılanan H^+'nin kalan kısmı lümende NH_3 veya HPO_4^{2-} ve diğer anyonik gruplar tarafından bağlanır; böylece tübül lümeninde birinci olay sonucu amonyum (NH_4^+) ve ikinci olay sonucu titre-edilebilir asidite (H_2PO_4 ve benzeri protonlanmış zayıf asidler gibi) oluşturulur. Bu sayede idrarla net H^+ kaybı sağlanır.

Filtrattaki HCO_3^-'ün % 90'ının reabsorpsiyonu proksimal tübüllerde, kalan kısmının reabsorpsiyonu ise distal segmentlerde olur. Distal tübüller de yukarıda belirtilen mekanizmalarla net asid kaybını sağlamak ve idrarı bu şekilde asidleştirmek yönünden önemli görevler yaparlar.

KAH enzimini inhibe eden ilaçların temel etkileri: Karbonik anhidraz enziminin ilaçlar tarafından inhibisyonu sonucu, tübül hücrelerinde H^+ üretiminin azalması aşağıdaki etkileri doğurur:

(i) Sodyum reabsorpsiyonunun H^+ değiştokuşu ile olan bölümü azalır; buna bağlı olarak su reabsorpsiyonu da azalır.

(ii) Distal tübüllerde değiştokuş için gerekli H^+'nin azalması buradan K^+ salgılanmasında artmaya neden olur. Bunun sonucu, idrarla potasyum kaybı artar ve hipokalemi gelişebilir.

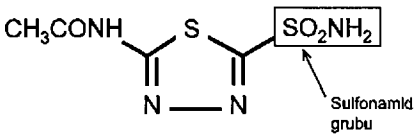
(iii) Filtratta HCO_3^-'ün karbon diokside dönüşümü ve dolayısıyla reabsorpsiyonu azalır. Bunun sonucu, vücuttan HCO_3^- kaybı artar, idrar kalevileşir ve hiperkloremik asidoz gelişir.

(iv) Amonyakın amonyum haline dönüşümü azalacağından filtrattan amonyakın geri alınması artar ve sonuçta amonyak retansiyonu gelişir. Sirozlu hastalarda bu durumun olumsuz etkisi vardır. Bu hastalarda amonieminin artması hepatik komayı tetikleyebileceğinden karbonik anhidraz inhibitörlerinin kullanılması kontrindikedir.

Karbonik anhidraz inhibitörleri tolerans gelişmesi nedeniyle **kendi etkilerini sınırlarlar. Asidoz** meydana gelmesi, karbonik anhidraz inhibitörlerinin böbrek üzerindeki etkilerinin kısa zamanda azalıp, ortadan kalkmasına neden olur. Çünkü vücutta biriken H^+ iyonu, tübül hücrelerinde Na^+ ile değiştokuş için yeterli miktarda H^+ bulunmasını sağlar. Ayrıca hacim deplesyonu (hipovolemi) ve plazma bikarbonat düzeyinin düşmesi sonucu glomerülden süzülüp proksimal tübüle sunulan bikarbonat miktarı azalır. Bu, karbonik anhidraz için gerekli substrat olan CO_2'nin öncülünün (prekürsörünün) de azalması demektir. Sonuçta, bikarbonat iyonu KAH olmaksızın da tümüyle reabsorbe edilir, sodyum reabsorpsiyonunda azalma olmaz ve diürez ortadan kalkar. Bundan dolayı, KAH inhibitörü ilaçlarla ancak ilk 24 saat boyunca istenen şekilde diüretik etki elde edilir. Tedaviye devam etmek için bir iki gün ara verip, asidozun vücut tarafından düzeltilmesi beklenmelidir. Tolerans gelişmesi karbonik anhidraz inhibitörlerinin diüretik ilaç olarak değerini azaltmıştır. Günümüzde diüretik olarak değil, daha ziyade **glokom tedavisi**nde kullanılırlar.

Diğer karbonik anhidraz inhibitörleri olan **metazolamid, etokszolamid** ve **diklofenamid**'in asetazolamide göre bir üstünlüğü yoktur.

Karbonik anhidraz inhibitörleri genellikle ciddi bir yan tesir oluşturmazlar. Anoreksi, kilo kaybı, gastrointesti-

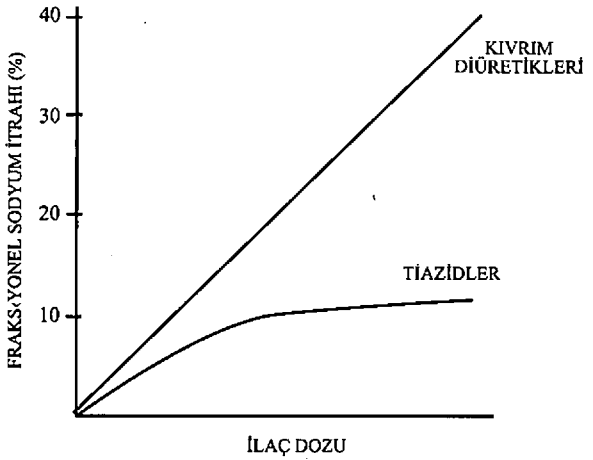


Asetazolamid

nal bozukluklar, güçsüzlük, libido kaybı, impotens ve genel malez (düşkünlük) görülebilir. Malez, sistemik asidoz ve hipoglisemik etkilerine bağlıdır; ağızdan bikarbonat verilerek düzeltilebilir. Diabetlilerde dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek dozda uyuşukluk ve parestezilere neden olabilirler. Böbrek ve üreter taşı yapabilirler. Yapıca benzerlikleri nedeniyle, sulfonamid alerjisi olanlarda kontrindikedirler.

Kullanılış: Yukarıda belirtildiği gibi asetazolamid ve benzeri ilaçlar, tiazidlerin ve diğer yeni ilaçların çıkmasıyla diüretik olarak terapötik önemlerini yitirmişlerdir. Aşağıdaki durumlarda kullanılabilirler: **(i) Kalevi diürez oluşturulması istenilen durumlar:** Antineoplastik ilaçlarla tedavi edilen kanserli hastalarda aşırı miktarda itrah edilen ürik asidin idrar yolunda çökmesi böylece önlenebilir. **(ii) Glokom ve oküler hipertansiyonun tedavisi:** Asetazolamid glokom tedavisinde ve glokom ameliyatlarında göziçi basıncını düşürmek için ağızdan veya i.v. injeksiyonla, bölünmüş dozlar halinde günde 0.25-1 g verilebilir. Asetazolamid gibi ağızdan uygulanan ilaçlardan çok, rutin tedavide aşağıda belirtilen lokal kullanılan ilaçlar tercih edilir. **(iii) Epilepsi tedavisi:** KAH inhibitörleri tonik-klonik ve kısmi tutarıkların tedavisinde ikinci-sıra ilaçtır, birinci sıra ilaçlara eklenerek kullanılabilirler. Ayrıca kadınlarda menstrüasyonla ilişki gösteren epilepsi nöbetlerinde ek ilaç olarak yararlı olabilirler. Atipik absans (petit mal) ve atonik ve tonik tutarıklarda da diğer ilaçlara yardımcı olarak kullanılabilirler (bkz. 68. Konu). **(iv) Kronik metabolik alkaloz:** Bu durumda asetazolamid böbrekten bikarbonat atılmasını artırarak alkalozu düzeltebilir. **(v) Respiratuvar asidozla seyreden kronik obstrüktif akciğer hastalıkları:** Karbonik anhidraz inhibitörleri amfizem ve kronik bronşit gibi hastalıklarda, metabolik asidoz yaparak solunumu stimüle ederler ve respiratuvar asidozu düzeltirler. **(vi) Akut dağ hastalığı** denilen ve 3000 m ve üzeri yüksek irtifalı yerlere çıkıldığında aklimatizasyon olana kadar (ilk 3 gün) gelişen respiratuvar alkaloz ve ona bağlı uykusuzluk, halsizlik, bulantı, başağrısı, letarji, uyku sırasında kabus, apne veya periyodik solunum gibi belirtilerle seyreden klinik durumda asetazolamid yararlı olabilir. Bu amaçla profilaktik olarak, tırmanmadan iki gün önce başlamak üzere toplam 7 güne kadar günde 2 veya 3 kez 250 mg verilir. Dağ hastalığı bazen yaşamı tehdit eden serebral ve pülmoner ödeme neden olur. Bu hastalıkta asetazolamid kan pH'sini azaltıp respiratuvar alkalozu düzeltmek ve BOS oluşumunu azaltmak suretiyle terapötik etkililik gösterir. Dağ hastalığının önlenmesi ve tedavisinde deksametazon, asetazolamide üstün bulunmuştur. Tedavi için asetazolamid günde 1.5-2 g'a kadar verilir. Deksametazon başlangıçta 8 mg, sonra 6 saatte bir 2 mg dozunda ağızdan verilir. Asetazolamid yerine ağızdan amonyum klorür verilerek asidotik tedavi de yapılabilir.

Göze lokal uygulanabilen (topik) karbonik anhidraz inhibitörleri: Asetazolamid ve metazolamid yan tesirleri olmasına karşın glokom tedavisinde sistemik olarak kullanılabilirler. Topik kullanımda ise bu iki ilacın göz içine penetrasyonu yetersizdir. Bu indikasyonda kullanılmak üzere, gravimetrik etki gücü daha yüksek olan ve göze lokal uygulandığında processus ciliaris'e yeterince sokulabilen **dorzolamid** ve **brinzolamid** geliştirilmiştir.



Şekil 48.6. Tiazid ve tiazid–benzeri diüretiklerle kıvrım diüretiklerinin (furosemid gibi) doz-yanıt eğrisinin eğiminde ve etki maksimumundaki (etkililikteki) farkların şematik olarak gösterilişi.

Bunlar processus ciliaris'ten aköz hümör salgılanmasını azaltırlar. Oküler hipertansiyon ve açık-açılı glokomda, lokal beta-blokör tedavisine (bkz. 43. Konu) dirençli olan ya da beta-blokörlerin kontrindike olduğu olgularda tek başlarına veya beta-blokör ilaca ek olarak kullanılırlar. Dorzolamidin % 2'lik, brinzolamidin % 1'lik oftalmik solüsyonları günde 3 kez (beta-blokörlerle birlikte kullanılıyorsa günde 2 kez) göze damlatılır. Sistemik yan tesirleri önemsizdir. Seyrek olarak bulantı, sersemlik, tat bozukluğu, parestezi ve sulfonamid duyarlılığı olanlarda nadiren sistemik alerjik reaksiyon yapabilirler. Lokal olarak konjonktivit, keratit, ön üveit, gözkapağı iltihabı ve lokal tahriş, yanma, batma ve kaşıntı yapabilirler.

2. Na^+-Cl^- SİMPORTU İNHİBİTÖRLERİ (TİAZİD GRUBU DİÜRETİKLER)

Bu bileşikler kimyaca, benzendisulfonamid molekülünden, bir halka oluşması sonucunda meydana gelmiş gibi kabul edilebilirler. Diüretik etki için moleküllerinde C-7'de serbest bir sulfonamid grubunun bulunması gerekir. Aşağıdaki genel formüle sahip çeşitli tiazid grubu diüretiklerin etkileri kalitatitf bakımdan birbirinin aynıdır; etki güçleri, absorpsiyon dereceleri ve metabolizma ve itrah hızları farklı olduğundan doz ve etki süresi bakımından fark gösterirler. Bir kezlik dozlarda verildiklerinde çeşitli tiazidlerin oluşturduğu, maksimum natriürez miktarı farklıdır; ancak farkın derecesi fazla değildir. Örneğin klorotiazidin yaptığı natriüretik etkinlik 1 kabul edilirse, hidroklorotiazid'inki 1.6, metiklotiazid, bendroflumetiazid, triklormetiazid ve klortalidon'unki 2.1-2.3 ve politiazid'inki 2.5'tur (bundan önceki grupta olan asetazolamidinki ise 0.3'tür). Diüretik etkilerinin derecesi furosemid, torasemid ve bumetanid gibi Henle kıvrımını etkileyen ilaçlarınkinden düşük, diğer diüretiklerinkinden ise fazladır. "İtrah edilen sodyum/filtrasyona uğrayan sodyum" oranını ortalama olarak yaklaşık % 10'a kadar çıkartabilirler. Doz-yanıt eğrileri, kıvrım diüretiklerininkine göre yatıktır; ayrıca,

belirli bir düzeyden sonra dozun artırılması diüretik yanıtta pek artma yapmaz (Şekil 48.6).

Tiazidlerin primer etki yeri, esas olarak distal tübüller ve Henle kıvrımının çıkan kalın kolunun kortikal kısmıdır; yeni sınıflandırmada bu kısım da distal tübüle dahil edilmiştir. Buradaki hücrelerin lüminal membranındaki **Na^+Cl^- simportunu,** olasılıkla klorür bağlama yerine karşı Cl^- ile yarışmaya girmek suretiyle inhibe ederler. Böylece distal tübülde Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonunu azaltırlar. İkincil etki yerleri proksimal tübüllerdir. Ayrıca, distal tübülden PTH bağımlı Ca^{2+} reabsorpsiyonunu artırarak kalsiyum itrahını azaltırlar.

Tiazidlerin birçoğu, asetazolamid gibi, **karbonik anhidraz enzimini inhibe eder** ve idrarda bikarbonat itrahını artırır. Fakat vücut sıvılarının ve idrarın pH'sinde asetazolamid ve benzeri ilaçlar kadar belirgin bir değişiklik yapmazlar. İdrarda hafif bir kalevileşme yaparlar; fakat sistemik asidoz oluşturmazlar. Çünkü bikarbonat kaybındaki artmaya bağlı asidoz eğilimi; hipokloremi ve hipokaleminin yapacağı alkaloz tarafından telafi edilir. Karbonik anhidrazı inhibe etmelerinin diüretik etkilerine katkısının bulunmadığı sanılmaktadır.

Tiazidler ve benzeri ilaçlar toplayıcı tübüllere, Na^+'dan zengin filtrat gelmesine neden olduklarından orada **potasyum salgılanmasını artırırlar.** Uzun süren tiazid tedavisi sırasında hipokalemi çabuk başlar ve doza bağımlı olarak artar, ancak dozun artması ile kalemide meydana gelen düşme dik bir seyir göstermez, başka bir deyişle hipokalemiye ait doz-yanıt eğrisi yatıktır. Çeşitli tiazidler arasında hipokalemi yapma potansiyelleri yönünden belirgin bir fark bulunmamaktadır. Hipokalemi olasılığı ve derecesi hastanın durumu ile ilişki gösterir. Şöyle ki, fazla ödemli ve sıkı tuzsuz diyet uygulanan hastalarda, tiazidler ödemsiz hipertansiyonlu hastalara göre daha fazla hipokalemi yaparlar; sıkı bir tuzsuz diyet aldosteron salgılanmasını artırmış olması nedeniyle tiazidlerin hipokalemik etkisini güçlendirir. Alınan sodyum miktarı fazla artırılırsa, o da hipokalemiyi artırır; çünkü bu durumda distal tübül ve toplayıcı tübüllere gelen Na^+'un artması bu segmentlerde artan değiştokuşa bağlı olarak K^+ kaybını hızlandırır. Sirozlu hastalarda, tedaviden önce bile hipokalemi eğilimi bulunduğundan, bunlarda tiazide bağlı hipokalemi fazla olabilir, ihtiyatlı olunmalıdır.

Tiazid grubu ilaçların **antihipertansif etkisi vardır.** Bu etki ikili bir mekanizma ile oluşur. Bunlar 38. Konuda açıklanmıştır. Tiazidlerin antihipertansif etkileri, diüretik etkilerinden kısmen bağımsızdır. Bununla ilgili bir gözlem, diüretik etkisi bulunmayan ve yapısı bakımından bir tiazid türevi olan diazoksid adlı ilacın kan basıncını düşürmesidir. Diazoksid, tiazid grubu ilaçların diüretik etkisini antagonize eder; tek başına verildiğinde antidiüretik ve antinatriüretik etki gösterir. Buna karşın kan basıncını önemli bir derecede düşürebilir; klinikte hipertansif kriz tedavisinde kullanılmaktadır.

Tiazidler özellikle akut verilişleri durumunda daha belirgin olmak üzere, **renal kan akımını (RKA)** azaltırlar ve **glomerüler filtrasyon hızını (GFH)** düşürürler. RKA'nın azalması kısmen hipovoleminin bir sonucudur. Kronik verilişlerinde, renin-anjiotensin sistemini refleks olarak aktive ederek sekonder aldosteronizm yapabilirler. Anjiotensin glomerüllerin efferent (postglomerüler) arteriyollerini büzerek glomerüllerde hidrostatik basıncı artırır. Bu durum **glomerüler filtrasyon fraksiyonunu** (GFF) artırır (GFF = GFH/RKA). GFF'nin artması glomerüllerden peritübüler kapilerlere geçen kan hacmini azaltır, kapiler içi basıncı düşürür, fakat peritübüler kanın onkotik basıncını artırır. Peritübüler kapilerlerden geçen kanda meydana gelen bu değişiklikler, proksimal tübüllerden su ve elektrolit reabsorpsiyonunu stimüle eder ve buradan reabsorbe edilen Na^+ ve su fraksiyonunu artırır. Bu durum diüretik etkinliği kısmen frenler. Diabetes insipidus'lu hastalarda tiazidlerin idrar hacmini azaltmaları, bu iki etki ile açıklanır. Distal tubulustan paratiroid hormonuna bağımlı **kalsiyum reabsorpsiyonunu** artırırlar; bu olayın, hiç olmazsa kısmen tiazidlerin distal tübüldeki "lümen negatif" transepiteliyal potansiyel farkını azaltmaları ile ilişkili olduğu sanılmaktadır.

Farmakokinetik özellikleri: Tiazidlerin çoğu, mide-barsak kanalından %50-65 oranında absorbe edilir. Hidroklorotiazid aç karna alındığında ortalama % 65, yemek sırasında alındığında ise % 75 oranında absorbe edilir. Hidroklorotiazid absorpsiyon oranı **bireyler arasında da değişkenlik** gösterir: çok absorbe edenlerde, az absorbe edenlere göre yaklaşık 3 kat fazla absorpsiyon olur. Absorpsiyon oranı hidroflumetiazid ile en az % 50, bendroflumetiazid ve politiazid ile yaklaşık % 100 ve klortalidon ile % 65'tir. Bu ilaçların bir kısmı (hidroklorotiazid, klorotiazid ve metiklotiazid gibi) mide-barsak kanalından oldukça çabuk absorbe edilirler. Etkileri 1-2 saat içinde başlar. Plazmada, plazma proteinlerine değişik oranlarda bağlı olarak bulunurlar. Farklı tiazidlerin eliminasyon hızları geniş ölçüde değişkenlik gösterir. Bazılarının plazmadaki yaklaşık eliminasyon yarılanma ömürleri ($t_{½}$), furosemidinki ile karşılaştırmalı olarak aşağıda gösterilmiştir.

İlaç	$t_{½}$ (saat)	İlaç	$t_{½}$ (saat)
Hidroklorotiazid	3-4	Politiazid	26
Bendroflumetiazid	3-4	Klortalidon	40-64
Hidroflumetiazid	17	Furosemid	0.9

Bazı tiazidlerin eliminasyonu, vücutta fazla değişmeksizin böbreklerden itrah suretiyle olur (hidroklorotiazid ve hidroflumetiazid gibi). Bunların böbreklerden itrahı esas olarak **proksimal tübüllerden salgılanma** suretiyledir. Politiazidin 1/3 1/2 arasında değişen bir kısmı böbreklerden, değişmeden itrah edilir; kalan kısmı metabolize edilir. Bazı tiazidlerin etkilerinin devam süresi, eliminasyon yarılanma ömürlerine göre oldukça uzundur. Klorotiazid ve hidroklorotiazidin etkisi 8-12 saat kadar sürer. Bendroflumetiazidinki 12-18 saat ve metiklotiazidinki 24 saattir. Politiazid en uzun etkili tiazidlerden biridir ve etkisi 24-48 saat sürer.

Kullanılış: Tiazidler **ağızdan** uygulanırlar. Çeşitli tiazidlerin ve benzeri ilaçların **diüretik olarak tavsiye edilen** olağan dozlamları aşağıda gösterilmiştir.

İlaç	Günlük olağan dozlam	
Hidroklorotiazid	2 kez	25-50 mg
Bendroflumetiazid	1 kez	5-10 mg
Metiklotiazid	1 kez	2.5-5 mg
Politiazid	1 kez	1-4 mg

Hipertansiyon tedavisinde hepsi tek dozda ve yukarıdaki günlük dozların genellikle 1/4'ü veya yarısı kadar verilir.

Tiazidler, (i) Ağız yolundan alınabilmeleri, **(ii)** Orta derece etkin olmaları yani vücuttaki fazla sodyumu atmaları, fakat aşırı hiponatremi ve belirgin dehidratasyon yapmamaları, **(iii)** Toksisitelerinin düşük olması ve **(iv)** Antihipertansif etki de göstermeleri nedeniyle klinikte yaygın şekilde kullanılan ilaçlardandır. Parenteral kullanımları yoktur. Öğleden sonra veya akşam saatlerinde alınması noktüriye yol açabileceğinden, günlük dozun erken saatlerde alınması tavsiye edilir. Tiazid yerine injeksiyonla başka bir diüretik verilmesi gereken durumlarda furosemid kullanılır.

Tiazidlerin **indikasyonları ve klinik kullanımlarına** Diüretiklerin Klinik Farmakolojisi kısmında değinilmiştir.

Yan tesirleri: Tiazidlerin en sık görülen yan tesirlerinden biri sıvı ve elektrolit dengesi bozukluklarıdır. Hipokalemi veya hipokalemik (ekstraselüler) alkaloz, hiponatremi, hiperürisemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipomagnezemi yapabilirler. Hipertansiyon tedavisi gibi uzun süreli tiazid kullanılmasını gerektiren durumlarda hiperglisemi, hiperürisemi ve hiperlipidemi gibi biyokimyasal yan tesirleri belirginleşir; bunlara ayrıntılı olarak 38. Konuda değinilmiştir.

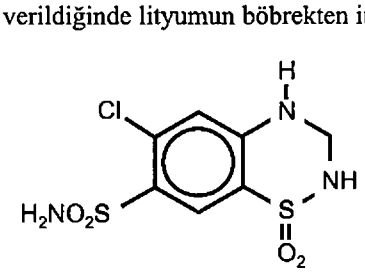
Mide-barsak kanalı ile ilgili hafif belirtiler (bulantı gibi) oluşturabilirler. Seyrek olarak postüral hipotansiyon ve impotens yapabilirler. Semptomsuz trombositopeni yapabilirler. Nadir olarak trombositopenik purpura, agranülositoz, ciltte vaskülit ve akut pankreatit yaptıkları bildirilmiştir. Ciltte alerjik döküntüler ve fotosensitivite (örneğin hidroklorotiazid ile) yapabilirler. Tiazid tedavisinin akut kolesistit olasılığını yaklaşık iki kez artırdığı bulunmuştur.

Diğer sulfonamid türevi ilaçlar gibi, bilirubini plazma albumininden uzaklaştırarak sarılığı artırabilirler.

Tiazidler plasentayı aşıp fötal dolaşıma geçerler; fötus yönünden güvenlilikleri kesinlikle saptanmamıştır. Ayrıca hipovolemi yapmaları plasenta kan dolaşımını etkileyebilir. Hamile annede doğuma yakın kullanıldıklarında, neonatal sarılığı artırabilirler. Bu nedenle, gebelikte kullanılmalarına karar vermeden önce, elde edilecek yarar bu risklere karşı tartılmalıdır. Emziren kadınlarda süte geçip bebeği etkileyebilirler. Bu nedenle onların tiazid almaları gerekirse, emzirmeyi kesmeleri tavsiye edilir.

Kalp glikozidleri alan hastalarda, tiazidlerin hipokalemi yapmaları nedeniyle dijital dozunun, mutad dozun yarısına indirilmesi; ayrıca, tiazidin potasyum tutucu bir diüretikle kombine edilmesi gerekebilir. Benzer önlemler antiaritmik ilaçlarla tedavi sırasında da gerekebilir.

Uzun süreden beri tiazidlerle tedavi edilen hastalara lityum verildiğinde lityumun böbrekten itrahı azalır ve **lityum intoksikasyonu** olasılığı artar. Bunun nedeni aşağıdaki şekilde açıklanır: Lityum iyonu esas olarak Na^+ gibi böbreklerden itrah edilir ve tübüller lityuma sodyuma benzer şekilde davranır; fakat ondan farklı olarak sadece proksimal tübüllerden reabsorbe edilir. Uzun süren tiazid tedavisi sırasında plazma ve ekstraselüler sıvı hacmi büzüldüğü için, proksimal tübüllerde Na^+ reabsorpsiyonu artar. Bunun sonucu lityum reabsorpsiyonu da artar ve sonuçta lityum vücutta birikerek plazmada toksik düzeye erişebilir.



Hidroklorotiazid

TİAZİD-BENZERİ DİÜRETİKLER

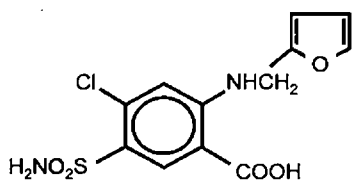
Bunlar tiazidler gibi moleküllerinde bir serbest sulfonamid (sulfamoyl) grubu içeren, fakat benzotiadiazin halka sistemi içermeyen ve farmakolojik profili ve yan tesirleri bakımından tiazidlere benzeyen ilaçlardır. Tiazidlerin kullanıldıkları yerlerde kullanılırlar, etkililikleri (efikasiteleri) onlarınkine yaklaşık olarak eşittir. Etki süreleri uzundur ve günde bir kez verilirler. Bu gruptaki ilaçlar **klortalidon, klopamid, kinetazon, mefrusid, metolazon, ksipamid ve indapamid**dir. Diüretik olarak tavsiye edilen günlük dozları aşağıda gösterilmiştir.

İlaç	Günlük olağan dozlam
Klortalidon	1 kez veya gün aşırı 50-100 mg
Klopamid	1 kez 20-60 mg
Kinetazon	1 kez 50-100 mg
Mefrusid	1 kez 25-75 mg
Metolazon	1 kez 5-20 mg
İndapamid	1 kez 2.5 mg
Ksipamid	1 kez 20-80 mg

Klortalidon içlerinde en uzun etki süreli olanıdır. Kanda alyuvarlara bağlanır ve böbreklerden, değişmeden, yavaş itrah edilir; tek dozunun etkisi 48 saat veya daha fazla devam eder. **Metolazon,** tiazidlerden farklı olarak böbrek fonksiyonu ileri derecede azalmış böbrek yetmezlikli (kreatinin klerensi 30 ml/dak veya daha düşük) hastalarda etkinliğini korur; ancak bu durumda rutin olarak kullanılan furosemide bir üstünlüğü yoktur ve Türkiye'de pazarlanmamıştır. Olasılıkla proksimal tübüllerden de sodyum reabsorpsiyonunu azaltması nedeniyle, furosemidle kombine edildiğinde diüretik etki bu gruptaki diğer ilaçlarm yaptığına göre daha fazla artar. **İndapamid** diüretik olarak değil, antihipertansif olarak kullanılır (bkz. 38. Konu).

3. Na^+-K^+-2Cl^- SİMPORTU İNHİBİTÖRLERİ (KIVRIM DİÜRETİKLERİ)

Bu gruptaki ilaçların prototipi ve en çok kullanılanı furosemiddir. Diğerleri bumetanid, torsemid, aksosemid, piretanid, tripamid ve artık pek kullanılmayan etakrinik asiddir. Organik civa bileşiği olanlar toksisitelerinin fazlalığı nedeniyle çoktan terkedilmiştir. Türkiye'de sadece furosemid pazarlanmıştır.



Furosemid

FUROSEMİD

Ortoklorobenzensulfonamid türevi bir organik asiddir. Serbest sulfonamid grubu içermesi yönünden yapıca tiazidlere benzer. **Torasemid** daha uzun etkili bir türevidir.

Halen varolan kıvrım diüretikleri (yüksek tavanlı diüretikler) içinde, furosemid aşağıdaki üstünlükleri nedeniyle en fazla tercih edilen ilaçtır: (i) Doz-yanıt eğrisi fazla dik değildir ve kademeli bir diüretik yanıt elde edilmesine olanak verir. (ii) İntravenöz veriliş için daha elverişlidir. (iii) Daha az ototoksiktir. (iv) Gerek oral ve gerekse i.v. verilişte daha az gastrointestinal yan tesir yapar. (v) Alkaloz yapma eğilimi daha azdır.

Primer etki yeri, **Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın kısmıdır;** orada, önceki sayfalarda işlevi açıklanan sodyum/potasyum/2-klorür (Na^+-K^+-$2Cl^-$) simportunu güçlü bir şekilde inhibe eder. Böylece, bu iyonların reabsorpsiyonunu azaltarak net sodyum klorür kaybını belirgin şekilde artırır. Furosemid ve benzeri güçlü diüretikler, çıkan kolun kalın kısmının hem medüller ve hem de kortikal bölümlerini etkilerler; oysaki tiazidler sadece kortikal bölümü (ve distal tübülü) etkiler. Karbonik anhidraz üzerinde zayıf inhibitör etki gösterir; bunun diüretik etkiye katkısı belirgin değildir. Diürez oluşmasında furosemidin böbrekte hemodinamik değişikliklere neden olmasının ufak ölçüde de olsa katkısı vardır. Furosemid böbrek damarlarında **vazodilatasyon** yapar, aferent arteriyolleri genişletir ve böbrek kan akımı ile glomerüler filtrasyon hızını artırır. Bu vazodilatör etki, tiazidlerinkinden farklı olarak, hemen oluşur ve furosemidin böbrekte prostaglandin E2 sentezini artırmasına bağlıdır. İntravenöz verilen furosemidin idrarla prostaglandin itrahını artırdığı gösterilmiştir. İndometasin gibi prostaglandin sentez inhibitörleri furosemidin vazodilatör etkisini antagonize ederler. İndometasin ve benzeri ilaçlar, kısmen proksimal tübüllerden salgılanarak itrah edildikleri için, aynı yerden salgılanan furosemidin tübül lümenine geçmesini azaltırlar ve bu nedenle de furosemidin natriüretik etkisini düşürürler. Furosemid ayrıca, böbrekte kan akımının **redistribüsyonuna** neden olur; medulladan geçen kan akımını artırır. Bunun diüretik etki yönünden önemi vardır; **medullanın kan akımının** artması, bu bölgenin interstisyumundaki tuzları ve üreyi kana çekerek hipertonikliği azaltır. Sonuçta, toplayıcı tübüllerden ve Henle kıvrımının inen kolundan su reabsorpsiyonunu sağlayan osmotik gradiyent düşürülmüş olur. Bu medüller etkide de kısmen prostaglandinlerin katkısı vardır. Prostaglandin sentez inhibitörü olan aspirin ve benzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar furosemidin diüretik ve natriüretik etkinliğini azaltır (bkz. Tablo 48.4). Furosemid etkisiyle, bu bölümün başlangıcında değinilen tübüloglomerüler feedback de inhibe olur, bu da diüretik etkiye karşın glomerüler filtrasyon hızının zamanla düşmemesini sağlayabilir.

Yukarıda sayılan temel etkileri nedeniyle furosemid, sodyum ve klorür itrahını ileri derecede artırır. Fraksiyonel sodyum itrahını % 40'a kadar çıkartabilir. Potasyum kaybını da artırır. Belirgin derecede **hipovolemi (hacim deplesyonu), dehidratasyon, hiponatremi, hipokalemi ve hipokloremik alkaloz** yapabilir. Furosemid etkisiyle nefronun distal kısmına ulaşan sıvıdaki Na^+ konsantrasyonunun artması, potasyum salgılanmasını artırır ve potasyum kaybına katkıda bulunur. Hipovolemi nedeniyle **renin-anjiotensin aldosteron sistemini** indirekt olarak aktive eder. Salgılanması artan aldosteron, toplayıcı kanallardan K^+ ve H^+ itrahını artırır ve böylece hipokalemi ve alkalozu daha da fazlalaştırır. Potasyum deplesyonu proksimal tubuluslarda amonyak sentezini stimüle ederek bu tamponlayıcı maddenin filtrattaki miktarını artırır; bu olay furosemidin idrarla H^+ kaybını artırıcı etkisinin diğer bir mekanizmasını teşkil eder. Bikarbonat kaybını pek artırmaz. Daha önce açıklanan nedenlerle (bkz. s. 541) furosemid ve diğer kıvrım diüretikleri böbreğin hem idrarı konsantre etme ve hem de dilüe etme kapasitesini belirgin bir biçimde azaltırlar.

Furosemid ve benzeri ilaçlar tarafından etkilenen Henle kıvrımının çıkan kalın kolu, filtrat içindeki Ca^{2+}'un ve Mg^{2+}'un büyük kısmının reabsorbe edildiği segmenttir. Bu ilaçlar, lümen pozitif potansiyeli azalttıklarından **kalsiyum ve magnezyum** iyonlarının reabsorpsiyonunu inhibe ederek **itrahlarını** belirgin şekilde artırırlar. Bu nedenle hiperkalseminin tedavisinde yararlı olabilirler; nefronun daha ileri segmentlerinden kalsiyum reabsorbsiyonu yapılabildiğinden kullanımları sırasında hipokalsemi oluşturma potansiyelleri düşüktür; ancak bazı hastalarda belirgin hipomagnezemiye yol açabilirler. Ürik asid itrahı tedavinin başlangıcında artsa da kronik tedavi sırasında azaltır.

Furosemidin klinik bakımdan önemli direkt **kardiyovasküler etkileri de vardır.** Sol kalp yetmezliği olan hastalarda, daha diüretik etki ortaya çıkmadan, periferde venülleri genişleterek venöz dönüşün azalmasına ve pülmoner veç basıncının (pülmoner kapiler basıncın) düşmesine neden olduğu saptanmıştır. Bu etkiler anefrik hastalarda da görüldüğünden, diüretik etkiye bağlanamaz. Furosemidin damar genişletici etkisini olasılıkla prostaglandinler üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Bu etkileri nedeniyle furosemid akut sol ventrikül yetmezliğinin tedavisinde kullanılır.

Bu ilaç da, tiazidler gibi, **antihipertansif etki yapar.** Bu etki tedavinin başlangıcında esas olarak hipovolemiye ve daha ileri dönemde damar yataklarında gelişen vazodilatasyona bağlıdır. Her iki ilacın da geç başlayan vazodilatör etkisinin benzer mekanizmalarla oluştuğu sanılmaktadır. Hipertansiyon tedavisinde tiazidler, furosemide tercih edilir.

Tedavi sırasında ilaca bağlı hipovolemi aşırı olursa, refleks olarak aktive olan sempatoadrenal sistem vazodilatör etkiyi bastırabilir ve aferent arteriyollerde vazokonstriksiyon gelişir. Bunun sonucunda, böbrek kan akımı azalarak **prerenal azotemi** gelişebilir.

Farmakokinetik özellikleri: Furosemid mide-barsak kanalından yaklaşık % 65 oranında absorbe edilir. Plazmada % 96-98 oranında proteinlere bağlı olarak bulunur. Absorbe edilen miktarın yaklaşık yarısı, değişmeden böbreklerden **tübüler salgılanma** suretiyle itrah edilir; diüretik etkiden bu fraksiyonun sorumlu olduğu sanılmaktadır. Şöyle ki furosemidin tübül epitelini etkileyebilmesi için onun **lümene bakan yüzü ile temasa gelmesi** gerekir; tübüllerden lümen içine salgılanması, furosemide bu olanağı verir. Bu nedenle nefrozlu veya diğer tür proteinürili hastalarda furosemidin lümen içindeki proteinlere (çoğu albümin) bağlanması, onun diüretik etkinliğini azaltır. Nefrozlu hastalarda yarılanma ömrü normal deneklerdeki kadardır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda veya ağızdan 1 g probenesid alan sağlam öznelerde furosemid plazma düzeyinin yükseldiği, fakat tübül lümeni içine salgılanan miktarının azalması nedeniyle diüretik etkisinin

yarı yarıya azaldığı bulunmuştur. Probenesid proksimal tübül epitelinde furosemid ile yarışarak onun lümene atılmasını yavaşlatır.

Vücuttaki furosemid miktarının bir kısmı, karaciğerde metabolize edilerek inaktive edilir. İntravenöz verilen furosemidin plazmada **yarılanma ömrü** 50-60 dakika arasında bulunmuştur. Böbrek yetmezliği, yarılanma ömrünü ve etki süresini büyük ölçüde uzatır; fakat yukarıda belirtildiği gibi etki şiddetini azaltır.

Kullanılış: Furosemid ağız yolundan, önce tek doz halinde 20-40 mg dozunda verilir. Bu yoldan uygulandığında diüretik etkisi, 60 dakika içinde başlar ve 4-6 saat devam eder. Hastaların bu ilacın diüretik etkisine karşı duyarlığı fazla değişkenlik gösterdiği için ilk dozun 20 mg olması genellikle tavsiye edilir. Alınan yanıta göre, doz 6-8 saatlik aralarla artırılır. Uygun bir doz düzeyine erişildiğinde, o dozla idame tedavisine geçilir. Genellikle günde bir veya iki kez verilen yüksek dozun, daha sık verilen ufak dozlar kadar, hatta bazı olgularda daha fazla etkin olduğu görülmüştür. Yanıttaki **bireysel değişkenlik** nedeniyle furosemidin günlük dozu geniş bir aralık içinde değişir, bazılarında 120 mg yeterli olduğu halde, diğerlerinde günde 200-250 mg'lık maksimal dozda verilmesi gerekir. Akut veya kronik böbrek yetmezliği olan, böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı ileri derecede azalmış olan ödemli hastalarda veya kronik konjestif kalp yetmezliği hastalarında, yukarıda yazılı dozlarda yanıt alınamaması olasılığı artar. Daha düşük dozların etkisiz bulunduğu **bu refrakter durumlarda,** ağızdan günde 500-2000 mg (i.v. infüzyonla 500-1000 mg) dozunda furosemidle yeterli diürez sağlanabilir ve kronik durumlarda bu dozlardaki furosemid genellikle önemli bir yan tesir oluşmaksızın uzun süre kullanılabilir.

Ödemli hastalarda günlük furosemid dozu, her gün yerine, gün aşırı veya haftada 2-4 gün peşpeşe ve haftanın kalan günlerinde ilacı kesmek suretiyle **intermitent** bir şekilde uygulanabilir. İlacın diüretik etki gücünün fazla olması ve yapabileceği aşırı sıvı ve elektrolit kaybının, belirgin hipovolemi, hiponatremi, hipokalemi, hipotansiyon ve hipokloremik alkoloza yol açması da furosemid dozunun hastanın gereksinimine göre ayarlanmasını zorunlu kılar. Ödemli hastalarda ödemin hızlı bir şekilde mobilizasyonu gerekirse, serum elektrolit düzeyinin yakından izlenmesi gerekir. Çocuklarda, 1-2 mg/kg dozunda günde bir veya iki kez vermek suretiyle tedaviye başlanır; nefroz olgularında 5 mg/kg'a kadar çıkmak gerekebilir.

Furosemid akut akciğer ödemi veya akut böbrek yetmezliği gibi acil durumlarda yavaş i.v. injeksiyonla kullanılır; gerekirse i.m. olarak da verilebilir. İntravenöz yoldan başlangıçta 40 mg dozunda verilmesi ve yeterli yanıt alınmazsa dozun 60-90 dakika sonra tekrarlanması tavsiye edilir. Bu yoldan uygulandığında diüretik etkisi 10-15 dakika içinde başlar ve 2 saat kadar sürer. **Oligürik hastalarda** 250 mg furosemid 1 saat boyunca i.v. infüzyonla verilir, izleyen bir saat içindeki idrar debisi yeterli değilse 4 saat boyunca 1 g daha infüze edilir; etkisiz kalmışsa diyaliz düşünülür. Etkili ise infüzyon günde toplam 1 g dozla tekrarlanır.

Kullanılış yerlerine, Diüretiklerin Klinik Farmakolojisi kısmında değinilmiştir.

Yan tesirleri: Furosemid yukarıda belirtildiği gibi hızlı bir şekilde ve ileri derecede dehidratasyona ve fazla miktarda elektrolit kaybına neden olabilir; sonuncu etkiye bağlı olarak hiponatremi, hipokalemi, hipokloremik alkaloz ve hipotansiyon yapabilir. Bunlardan başka, hiperürisemi, hiperglisemi ve ototoksik etkileri de vardır. Ototoksisite, iç kulaktaki endolenfin elektrolit bileşiminin değişmesine bağlıdır ve yüksek dozda parenteral, özellikle hızlı i.v. infüzyon şeklinde, verildiğinde meydana gelir. Aminoglikozidler gibi diğer ototoksik ilaçların birlikte kullanıldığı olgularda ve böbrek yetmezlikli hastalarda daha sık görülür. İşitme kaybı genellikle geriyedönüşlüdür ancak, kalıcı olması olasılığı olduğu unutulmamalıdır. Kısa zamanda geliştirdiği belirgin hipovolemi, özellikle yaşlılarda, dolaşım kolapsına neden olabilir. Sulfonamidlere duyarlı kimselerde kullanılmamalıdır. Gut ve diyabet olgularında kontrindikedir. Birden başlayan ileri derecede diürez, prostat hipertrofili hastalarda idrar retansiyonu tehlikesi yaratabilir.

Sirozlu hastalarda ve ağır karaciğer yetmezliği olan olgularda furosemid ve diğer kıvrım diüretikleri **hepatik ensefalopati oluşmasını** kolaylaştırırlar. Bunun mekanizması tam olarak belli değildir; hipokalemi sonucu böbrekte amonyak yapımının artmasına ve potasyum deplesyonu nedeniyle gelişen alkaloz sonucu amonyağın hücre içinde tutulmasına bağlı olabilir.

Kıvrım diüretiklerinin tiazidlerle kombinasyonu: Kıvrım diüretikleri gibi en güçlü diüretiklerin olağan maksimal dozlarına (örneğin günde 200-250 mg furosemid) bile yanıt vermeyen ödemli hastalarda, bunların dozunu yükseltmenin alternatifi, tiazidlerle kombine edilmeleridir. Tiazidlerin tek başına kullanıldıklarında ikinci planda kalan ve pratik bir önem göstermeyen proksimal tübüllerde sodyum klorür reabsorpsiyonunu azaltıcı etkileri, Henle kıvrımının çıkan kolundaki reabsorpsiyon kıvrım diüretikleri ile bloke edildiği zaman belirginleşir. Bu nedenle kıvrım diüretikleri, tiazidleri potansiyalize ederler ve kombinasyon güçlü bir diüretik etki oluşturur. Kombinasyonun, refrakter ödemli hastalarda yapacağı aşırı su ve tuz kaybı ve belirgin hipokalemi potansiyeli nedeniyle, hastanede yatan kontrol altındaki hastalarda kullanılması tavsiye edilir. Sözkonusu kombinasyona yanıt vermeyen olgularda furosemid $^{+}$ metolazon kombinasyonunun etkili olabildiği bulunmuştur. Metolazon, proksimal tübülden Na^{+} reabsorpsiyonunu tiazid grubu diğer ilaçlara göre daha fazla inhibe eder. Sonuncu ilaç, halen Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Torasemid: Furosemidin daha yavaş elimine edilen, daha uzun etkili bir türevidir. Eliminasyon yarılanma ömrü furosemidinkinin yaklaşık 2 katıdır (3-4 saat). Oral biyoyararlanımı tamdır; bu nedenle oral ve parenteral dozları aynıdır. Furosemidin kullanıldığı indikasyonlarda başlangıçta ağızdan günde 1 kez 5-10 mg verilir. Yavaş i.v. injeksiyonla da verilebilir. Kronik böbrek yetmezliğinde günde bir kez 20 mg dozunda kullanılır. Dozu alınan yanıta göre artırılır. Hipertansiyonda günde bir kez 2.5-5 mg verilir.

BUMETANİD

Kimyasal yapısı, diüretik etkisinin mekanizması ve farmakolojik ve farmakokinetik profili bakımından furosemide benzer; etki süresi furosemidinki kadar kısa değilse bile, genelde kısa sayılır. Natriüretik etki gücü furosemidinkinin 40-50 katıdır; fakat bunun, bumetanid dozunun

furosemidinkine göre 40-50 kez daha küçük bir miktarda olmasından başka bir pratik önemi yoktur. Furosemide göre, tedavi yönünden üstünlük göstermez. Dozlamına ve yan tesirlerine Kitabın 11. Baskısında değinilmiştir (bkz. s.550).

4. POTASYUM TUTUCU DİÜRETİKLER

Distal tübülün son kısmına ve toplayıcı tübüllerin kortikal bölümlerine etki yaparak sodyum reabsorpsiyonunu azaltırlar. Bu temel etkiye bağlı olarak, sözü edilen yerlerde transepiteliyal elektriksel potansiyel farkını düşürürler, potasyum ve H^+ salgılanmasını azaltırlar. **Potasyum retansiyonu ve asidoz** yapabilirler. Bu yerlerden sodyum reabsorpsiyonunun, toplam reabsorpsiyondaki payı düşük (% 2-3) olduğundan, bu gruptaki diüretiklerin **natriüretik etki derecesi düşüktür;** fraksiyonel sodyum itrahını % 2'ye yükseltebilirler.

Aşağıda belirtildiği gibi **tiazidler ile birlikte verildikleri zaman** etkinlikleri artar (potansiyalize edilir); bu nedenle kombine müstahzarları yapılmıştır. Potasyum tutucu diüretiklerin tiazidler ve kıvrım diüretikleri ile kombine edilmelerinin diğer bir nedeni onların yapacağı hipokalemiyi önlemektir. Ancak, potasyum kaybına neden olan diüretiklerin **hipertansiyon gibi ödemsiz durumlar** için kullanıldıklarında, bazı özel durumlar dışında belirgin hipokalemi yapma riski düşük olduğundan, bu durumlar için kombine preparatlara genellikle gerek yoktur. **Ödemli hastalarda** kullanıldıklarında tiazidler ve kıvrım diüretikleri fazla potasyum kaybı yaparak belirgin bir hipokalemi oluşturabilirler; o nedenle potasyum tutucu bir diüretikle birlikte verilmeleri tavsiye edilir. Hasta ödemli olmasa bile, **dijital** ya da **antiaritmik ilaçlarla tedavi** görüyorsa adıgeçen diüretiklerin potasyum tutucu diüretikle birlikte verilmeleri uygun olur; bunun nedeni söz konusu durumda kalemideki ufak bir düşmenin bile dijital veya antiaritmik ilacın etkisini artırabilmesi ve tehlikeli aritmilere neden olabilmesidir.

Tiazidler veya kıvrım diüretiklerinin potasyum tutucu diüretiklerin zayıf diüretik etkisini **potansiyalize** etmelerinin bir nedeni, adıgeçen diüretik ilaçların etkisi altında, toplayıcı tübüle erişen sıvıda sodyum konsantrasyonunun yükselmesidir; bu durumda toplayıcı tübüle etki yapan ilaçların diüretik etkinliği artar. Ayrıca, tiazidler ve güçlü diüretikler bir süre kullanıldıktan sonra, ikincil hiperaldosteronizm oluştururlar, bu durum diüretik ilacın etkinliğini azaltır ve yanıtsızlık ortaya çıkarabilir. **Spironolakton veya eplerenon** gibi aldosteron antagonisti bir potasyum tutucu ilaç tedaviye eklenirse, artmış olan aldosteron etkisini ortadan kaldırarak tek başına yapması beklenenden daha fazla diüretik etki oluşturur. Tiazid grubu ve kıvrım diüretiklerinin hipokalemi yapıcı etkilerini önleme bakımından, potasyum tutucu diüretik eklenmesi, ağızdan **potasyum tuzu (potasyum klorür gibi) verilmesine tercih edilir.** Çünkü bu ilaçlar hipokalemiyi potasyum eklentisine göre daha etkin ve dengeli bir şekilde düzeltirler veya önlerler; ayrıca hasta tarafından alınmaları daha kolaydır.

Potasyum tutucu diüretiklerin, tek başlarına kullanıldıklarında sık görülen bir yan tesirleri **hiperkalemidir.** Bu nedenle söz konucu ilaçları uzun süre kullanacak hastalarda kaleminin periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilir. **Üç durumda hiperkalemi olasdığı artar** ve derecesi tehlikeli boyutlara çıkabilir. Bunlardan birisi böbrek itrah fonksiyonunun yetmezliği (bu durumda kan potasyum düzeyi yanında serum kreatinin düzeyinin de izlenmesi gerekir), ikincisi ADE (anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokörleri ile birlikte kullanılmaları ve üçüncüsü orta veya ağır diyabettir. Diyabetli hastalarda insülin eksikliği ve renin anjiotensin-aldosteron sisteminin güçsüzlüğü hiperkalemi oluşmasını teşvik eder. Bu ilaçlarla birlikte potasyum eklentisi (preparatı) veya potasyumdan zengin "diyet tuzu" şeklinde ek potasyum klorür alınması da hiperkalemi yapabildiğinden kontrindikedir.

Potasyum tutucu diüretikler distal tübülün son kısmı ve toplayıcı tübüllerin epitel hücrelerindeki **etkilerinin mekanizmasına** göre **iki alt-gruba ayrılırlar.** Bir altgrubu bu hücrelerde aldosteron tarafından uyarılan ve bu hormonun etkisine aracılık eden sitoplazmik mineralokortikoid reseptörlerini antagonize eder. Bunlara **aldosteron antagonistleri** denilir. Diğer alt-grubu adıgeçen hücrelerde lüminal membran kısmında yerleşmiş **amiloride duyarlı Na^+ kanalını** inhibe ederek Na^+ reabsorpsiyonunu azaltır.

A. ALDOSTERON (MİNERALOKORTİKOİD) RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Aldosteron antagonisti diüretik ilaçlar **spironolakton, eplerenon** ve **kanrenon**dur. Bunlar aldosteron gibi steroid maddelerdir.

Aldosteron, renin-anjiotensin sisteminin ve ACTH'nin kontrolu altında **adrenal korteks**in zona glomerulosa hücrelerinden salıverilir. Böbrekte aldosteron, distal tübüllerin son kısmına ve toplayıcı tübüllere etki yaparak oralarda sodyum reabsorpsiyonunu artırır; K^+ ve H^+ kaybını fazlalaştırır. Aldosteron Na^+ reabsorpsiyonunu artırması nedeniyle bu yerlerde bulunan "lümen-negatif" transepiteliyal potansiyel farkının oluşmasını sağlar. Aldosteron, tübül hücreleri üzerindeki primer etkisini sitoplazma içindeki **aldosteron reseptörü**nü etkilemek suretiyle oluşturur. Reseptör-aldosteron kompleksi hücre çekirdeğine taşınır ve oradaki etkisi ile genomik protein sentez mekanizmasını etkileyerek, hücrede tuz reabsorpsiyonu ile ilgili transportörlerin ve Na^+ kanalı proteinleri ile yapısal protein moleküllerinin sentezini artırır ve bunların konuşlanmasını değiştirir. Bu mekanizma steroid hormonların geneli bağlamında 78. Konuda açıklanmıştır. Aldosteron ayrıca glukokortikoid ile regüle edilen kinaz-1'i aktive ederek lüminal taraftaki sodyum kanallarının yıkılmak üzere ubikutinlerce işaretlenmelerini engeller, böylece sodyum kanalının ömrü uzatılmış olur. Bu mekanizmanın da aldosteronun sodyum reabsorbe edici etkisine katkı yaptığı bilinmektedir (Rotin ve Staub, 2011).

Aldosteron antagonisti ilaçlar, hücrede aldosteron reseptörlerine karşı, bu hormonla yarışırlar ve onu kompetitif biçimde antagonize ederler. Aldosteron ile indüklenen proteinlerin sentezini, bu arada hücrenin lüminal membranında Na^+ kanalı ve bazolateral membranda sodyum pompası sentezini azaltırlar; ayrıca bunların "sessiz" (depo) şekillerinin aktive olarak sitoplazmadan hücre membranı-

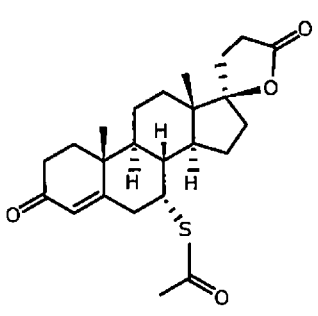
na transferini engellerler. Na^+ reabsorpsiyonunun azalması, tübülde lümen-negatif transepiteliyal potansiyel farkını düşürür. Bu antagonist ilaçlar ortamda **aldosteron yoksa** (bilateral adrenalektomili deney hayvanlarında olduğu gibi), diüretik etki yapamazlar. Kortizol de mineralokortikoid reseptörlerine eşit afinite ile bağlanır, ancak tübül hücresinde 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz ile kortizona dönüştürüldüğünden belirgin bir mineralokortikoid etki görülmez. Dezoksikortikosteron ve daha zayıf derecede olmak üzere antiinflamatuvar olarak kullanılan glukokortikoid ilaçlar da böbrekte aldosteron gibi etki yaparlar. Aldosteron antagonistleri onların renal etkilerini de antagonize eder.

Spironolakton

Spironolaktonun natriüretik etki derecesi fazla değildir. Bu ilaç triamteren gibi, fraksiyonel sodyum itrahı değerini % 2'ye yükseltebilir. Ancak triamterenden farklı olarak, spironolaktonun natriüretik etkinliği, eğer plazmada aldosteron düzeyi yükselmişse artar. Bu nedenle spironolakton, primer ve sekonder aldosteronizm durumlarında yeterli bir natriürez ve diürez oluşturur. Daha güçlü diüretiklerle uzun süreli tedavide karşılaşılan direnç gelişmesi, onlarla kombine edilen veya intermitent olarak verilen spironolakton ile önlenir.

Spironolakton gastrointestinal kanaldan hızlı, fakat kısmen absorbe edilir. Absorpsiyon derecesi ilacın, müstahzardaki partikül büyüklüğüne bağlıdır; bu nedenle biyoyararlanım sorunu gösteren bir ilaçtır. Besinler absorpsiyonunu artırır. Karaciğerde, **aktif metaboliti olan kanrenon**'a dönüştürülür; spironolaktonun diüretik etkinliği kısmen bu metabolite bağlı, kısmen de direkttir. Bu metabolitin eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (58 saat); bu nedenle ilaca başladıktan sonra plato konsantrasyonuna bir haftadan önce ulaşılmaz. Bundan dolayı tam etkisi geç başlar. Spironolakton karaciğerde belirgin derecede ilk geçiş eliminasyonuna uğrar, ayrıca enterohepatik dolanım gösterir. Gerek ana bileşik ve gerekse metaboliti plazmada proteinlere yaklaşık % 90 oranında bağlanır.

Yukarıda açıklanan farmakokinetik özelliği nedeniyle ve diüretik etkisi hücre çekirdeği üzerinden oluştuğu için, spironolaktonun tübül hücrelerinde elektrolit giriş çıkışı üzerindeki etkileri tedaviye başladıktan ancak **2-3 gün sonra ortaya çıkmaya başlar.** Aynı şekilde, ilaç kesildiğinde diüretik etki geç kaybolur. Bu nedenle siroza bağlı ödem gibi özellik arzeden durumlarda potasyum tutucu ilaç olarak tiazidlerle birlikte kullanılacakları zaman, hastada karaciğer yetmezliği ağırsa, spironolaktonun tiazidden 2-3 gün önce verilmeye başlanması istenebilir. Aksi takdirde spironolakton etkisi oturmadan, tiazidin etkisi altında başlayan bir hipokalemi, hepatik koma olasılığını artırır.



Spironolakton

Spironolakton alanlarda plazma potasyum düzeyinin yükselmesi, adrenal korteksinden aldosteron salgılanmasını stimüle eder; bu doğal düzenleme (negatif feedback) mekanizması nedeniyle **hiperkaleminin fazlalaşması engellenir.**

Tiazid ve güçlü diüretiklere dayanıklı ve hiperaldosteronizmin eşlik ettiği ödemli olgularda **(assitli karaciğer sirozu, konjestif kalp yetmezliği** ve **nefroz gibi)** verilmekte olan diğer ilaçlara ek olarak kullanılır. Kalp yetmezliği tedavisinde tercih edilen bir diüretiktir (bkz. 42. Konu). Karaciğer sirozunda en tercih edilen diüretiktir. Belirtilen sekonder aldosteronizme bağlı ödem durumları tek başına verilen diğer diüretiklere dayanıklı olabilir. Spironolaktonun diğer bir indikasyonu primer aldosteronizmin ve kansere bağlı malign assitin tedavisidir. **Primer hiperaldosteronizmde** (Conn sendromu), etkili en düşük dozda cerrahi girişimden önce veya girişimin uygun olmadığı hastalarda kronik olarak verilir. ADE inhibitörü ve tiazid diüretiklerle tedavi edilmekte olan ağır konjestif kalp yetmezlikli hastalarda bu ilaçların etkinliğini artırmak için düşük dozda (günde 25 mg gibi) verilir. Görece pahalı bir ilaçtır.

Spironolakton, ağızdan günde 100-200 mg dozunda kullanılır; alınan yanıta göre günlük doz 400 mg'a kadar artırılabilir. Spironolakton, aldosteron ile reseptör düzeyinde kompetitif bir şekilde etkileştiğinden, vücutta aldosteron düzeyinin yüksekliği ile orantılı bir şekilde dozunun artırılması gerekir. Dozun ayarlanmasının gerekmesinin ana nedeni budur.

Spironolakton'un toksisitesi düşüktür. Hiponatremi, hiperkalemi, uyuşukluk, ataksi, mental konfüzyon ve cilt belirtilerine neden olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu varsa, kolayca hiperkalemi oluşturabilir. Hiperglisemi yapabilir, ürik asid itrahını bozmaz. Toplayıcı tübüllerde H^+ salgılanmasını azalttığı için idrarda atılan bikarbonat miktarını artırır. Hiperkalemi ve hiponatremi ilaç kesildikten sonra hemen kaybolmaz, üç gün kadar devam eder. Spironolakton antiandrojenik etki yapar; testosteronun sentezini ve reseptörüne bağlanmasını inhibe eder.

Erkeklerde jinekomasti, libido azalması ve impotens, kadınlarda zayıf estrojenik etkisi nedeniyle göğüslerde duyarlık, menstrüasyon bozukluğu ve metrorajiye (uterus kaynaklı vajinal kanamaya) neden olur. Öksürük ve ses kısıklığı yapabilir. Gebelerde kullanılmaz.

Kanrenon: Spironolakton'un vücuttaki aktif metabolitidir. Potasyum kanrenonat şekli ilaç olarak kullanılır. Günde ağızdan 250 mg dozunda verilir. Ayrıca injeksiyonluk şekli de vardır; günde 100-400 mg dozunda yavaş i.v. injeksiyon veya i.v. infüzyon suretiyle uygulanır. Antiandrojenik etkinliği spironolaktonunkine göre zayıftır.

Eplerenon: Yapıca ve etki mekanizması bakımından spirinolaktona benzer. Ağız yolundan kullanılır; eliminasyon yarılanma ömrü ve etki süresi spironolaktondan daha uzundur ancak, onun kadar denenmemiştir. Bu nedenle indikasyonu daha kısıtlıdır. Halen myokard infarktusunun

ardından kalp yetmezliği belirtileri gösteren sol ventrikül disfonksiyonu gelişen stabil hastalarda. ve antihipertansif tedavide kullanılır. Esansiyel hipertansiyonda damar endotel disfonksiyonunu düzelttiği ve artmış olan Rho-ilişkili kinaz aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Fujimura ve diğ., 2012).

Ağızdan günde bir kez 25 mg verilir, gerekirse dozu 4 hafta içinde 50 mg'a yükseltilebilir. Görece sık görülen yan tesirleri arasında hiperkalemi, bulantı, hipotansiyon, diyare ve sersemlik bulunur. Progesteron ve androjen reseptörlerine afinitesi, spironolaktondan daha düşük olduğundan istenmeyen hormonal etkileri daha azdır.

B. Na^+ KANALI İNHİBİTÖRLERİ

Bu alt-gruptaki ilaçlar, distal tübülün son kısmının ve toplayıcı tübülün epitel hücrelerinin lüminal membranındaki, Na^+ reabsorpsiyonundan sorumlu Na^+ kanalım inhibe ederek Na^+ reabsorpsiyonunu azaltırlar. Lümen-negatif transepiteliyal potansiyel farkını düşürürler. K^+ ve H^+ salgılanmasını inhibe ederler. Aldosteron antagonistleri ile benzer noktaları, bunların Na^+ kanalına bağlanarak onu inhibe etmeleri, aldosteron antagonistlerinin ise Na^+ kanalı proteininin sentezini inhibe ederek membrandaki sayısını azaltmalarıdır. Natriüretik ve diüretik etkinlikleri spironolaktonunkine göre düşüktür. Etkileri için ortamda aldosteron bulunması gerekmez, diüretik ve natriüretik etkileri aldosterondan bağımsızdır. Kanda potasyum düzeyinden başka ürik asid düzeyini de yükseltebilirler. Spironolakton için yukarıda belirtilen negatif "feedback" mekanizma, bu alt-gruptaki ilaçlar ile meydana gelmediğinden, bunların hiperkalemi yapma olasılığı, spironolakton'dan daha fazladır.

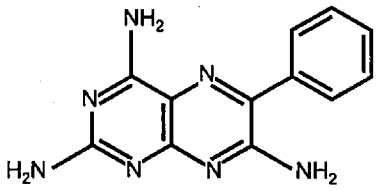
Amilorid

Asilguanidin türevidir. Triamterenin aksine suda fazla çözündüğünden deneysel sistemlerde yoğun bir şekilde incelenmiştir. Amiloridin **natriüretik etki derecesi, triamtereninkinden biraz fazladır;** fakat tiazidlerinkinden daha düşüktür. Etkisinin fazlalığı, triamteren gibi sadece toplayıcı tübülleri değil, fakat ilave olarak distal tübülleri de etkilemesi ile açıklanmaktadır. Uzun süreli kullanılışında spironolaktona göre daha az natriüretik etki ve daha az potasyum tutucu etki yapar.

Mide-barsak kanalından yaklaşık % 60 oranında absorbe edilir. Besinle birlikte alındığında daha az absorbe edilir. Böbreklerden değişmeden itrah edilir. Yarılanma ömrü 6 saat kadardır. Etki süresi triamtereninkinden daha uzundur. Ancak etkisi onunkinden daha çabuk başlar.

Amilorid esas olarak **tiazidlerle** veya **kıvrım diüretikleriyle kombine edilerek,** bunların yapacağı hipokalemiyi azaltmak veya önlemek için kullanılır. Tiazidler ve amilorid aynı tablet içinde kombine müstahzar halinde verildiğinde hipokalemiyi önleyici etkinin, ilaçların ayrı olarak aynı dozda verilmesine göre daha az olduğu görülmüştür. Bu durumun, triamteren için belirtildiği şekilde, ilaçların birbirlerinin absorpsiyon oranlarını azaltmalarına bağlı olması olasıdır.

Amilorid ödemli hastalarda ağızdan günde bir veya iki kez 5 mg dozunda kullanılır. Kombine müstahzarları tablet içinde 5 mg amilorid + 50 mg hidroklorotiazid içerir ve günde 1-2 tablet verilir.



Triamteren

Amiloridin en sık görülen yan tesiri hiperkalemidir; bu durum böbrek fonksiyonu (kreatin klerensi) azalmış hastalarda özellikle önem kazanır. Hiperglisemi, hiperürisemi ve hiperazotemi de yapabilir. Gastrointestinal bozukluklar, başdönmesi, yorgunluk ve kas kramplarına sebep olabilir.

Triamteren

Kimyasal bakımdan pteridin türevidir, sulfonamid grubu içermez.

Triamteren, insanda distal tübüle etkisizdir ve sadece toplayıcı tübüllerin kortikal bölümündeki tübül epitel hücrelerinin lümene bakan yüzünde sitoplazma membranındaki **sodyum kanallarını bloke eder.** Triamterenin natriüretik etki gücü, spironolaktonunkinden düşüktür. Belirli bir dozda hidroklorotiazid ile birlikte verildiğinde, hipokalemiyi önleme bakımından, 200 mg triamteren'in 50 mg spironolaktona eşdeğer olduğu bulunmuştur.

Triamteren, mide-barsak kanalından % 60-65 oranında absorbe edilir. Büyük kısmı karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 2 saat kadardır. Triamteren diüretik etkinliğinin zayıflığı nedeniyle tek başına pek kullanılmaz ve tiazidlerin aksine belirgin bir antihipertansif etki göstermez. Genellikle tiazid türevi bir ilaçla kombine müstahzarları şeklinde kullanılır. Kahvaltı ve öğle yemeğinde olmak üzere günde 2 kez ağızdan 25-125 mg dozunda verilir. Parenteral kullanılmaz. Tek dozunun diüretik etkisi 2-3 saatte başlar ve 6 saat kadar sürer. Etki tedaviye başladıktan ancak 2-3 gün sonra maksimuma erişir. Konjestif kalp yetmezliği ve karaciğer sirozunda kullanılır.

Triamteren'in seyrek olarak bulantı, kusma, hafif diyare, başağrısı ve ağız kuruluğu yaptığı bildirilmiştir. Kaşıntılı cilt döküntülerine neden olabilir. Uzun süre kullanıldığında folik asid eksikliği (megaloblastik anemi) yapabilir. Diyabetojenik etkisi yoktur. Suda çok az çözündüğünden idrar yollarında çökebilir ve nadir de olsa böbrek taşı yapabilir. Hiperkalemi, yaşlılarda ve diyabetli hastalarda daha kolay gelişir. Uzun süre verildiğinde azotemiyi yükseltebilmesi ve belirgin hiperkalemi yapabilmesinden dolayı böbrek hastalıklarında kontrindikedir. Azotemi ile ilgili yan tesiri, glomerüler filtrasyon hızını düşürmesine bağlıdır.

5. OSMOTİK DİÜRETİKLER

Osmotik diüretikler, başlıca iskemi sonrası akut böbrek yetmezliği olan "oligürik" hastada, akut tübüler nekroz gelişmesini önlemek amacıyla kullanılırlar.

Osmotik diüretikler aşağıdaki **özelliklere** sahip maddelerdir: (i) Plazma proteinlerine ve dokulara bağlanmazlar; böbreklerde glomerüllerden hızlı bir şekilde süzülürler. (ii) Tübüllerden reabsorbe edilmezler (iii) Diğer yerlerde

farmakolojik etki yapmadıklarından oldukça yüksek miktarda verilebilirler. Bu ilaçlar su ve daha az derecede olmak üzere sodyum ve potasyum kaybını artırırlar. **İntravenöz infüzyonla genellikle hipertonik solüsyon halinde uygulanırlar.**

Osmotik diüretiklerin **etki mekanizmalarını** aydınlatmak amacıyla daha çok mannitol kullanılmıştır. Mannitol glomerüllerden süzüldükten sonra proksimal tübüllerden geçerken reabsorbe edilmez, **filtratın osmolalitesinin yükselmesi**ne ve Na^+ konsantrasyonunun düşmesine neden olur, böylece suyun reabsorpsiyonunu azaltır; su ile birlikte Na^+ ve Cl^- iyonlarının reabsorpsiyonu da azalır. Ancak, mannitolun, proksimal tübülden Henle kıvrımının inen koluna geçen su ve Na^+ miktarında az bir artışa yol açtığı bulunmuştur. Bu gözlem, osmotik diüretiklerin primer etki yerinin proksimal tübül olduğunu göstermeye yetmez. Çünkü, mannitol Henle kıvrımının ilerisine geçen Na^+ ve Cl^- miktarında da belirgin artma yapar; ayrıca büyük kısmı bu segmentte absorbe edilen Mg^{2+}'un itrahını artırır. Bu durum, osmotik diüretiklerin henüz bilinmeyen bir mekanizma ile **Henle kıvrımının çıkan kalın kolu**nu etkilediğini ve primer etki yerinin orası olduğunu düşündürmektedir. Osmotik diüretikler böbrek medullasında interstisyumun hipertonikliğini azaltırlar; bunun nedeni bu ajanların böbrek kan akımını artırmaları olabilir. Sözkonusu olay medulladaki osmotik gradiyenti azalttığı için Henle kıvrımının inen kolunda ve toplayıcı tübüllerde su reabsorpsiyonunu yavaşlatır.

Osmotik diüretikler dokularda, intraselüler kompartmandan ekstraselüler aralığa ve oradan **dolaşım içine su çekilmesine** neden olurlar; bu durum hipervolemiye, hemodilüsyona ve kan viskozitesinin azalmasına yol açar. Sonuçta kalp debisini ve buna bağlı olarak renal kan akımını artırdıkları için glomerüler filtrasyon hızı da artar. Öte yandan hipervolemi, kalp yetmezliğini ağırlaştırabilir,. hatta akut akciğer ödemi gelişebilir.

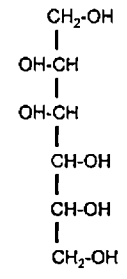
Osmotik diüretikler her ne kadar sodyum reabsorpsiyonunu ikincil olarak ve belirgin şekilde bozarlarsa da sodyum klorür itrahında yaptıkları net artma fazla olmaz. Fraksiyonel sodyum itrahını ancak % 2'ye çıkarabilirler. Bu ilaçlar vücuttan, **tuzdan ziyade suyun atılmasını artırırlar.**

İntrakranyal basıncın yükseldiği durumlarda, mannitol uygulanması beyin interstisyel sıvısı ve BOS'a pek dokunmadan plazmanın osmotik basıncını yükseltir. Böylece farklı kompartmanlar arasında oluşan **osmolalite farkı** intrakranyal alandan dolaşıma su çekilmesine yol açar. Bunun için serum osmolalitesinde 5-10 miliosmol/kg'lik bir artma yapmalarının yeterli olduğu bulunmuştur. Bu özellikleri nedeniyle osmotik diüretikler, beyin ameliyatlarından önce veya sonra **BOS basıncını ve beyin hacmini azaltmak,** farklı nedenlerle **artmış intrakranyal basıncı düşürmek ve beyin şişmesini tedavi etmek** için de kullanılırlar.

Osmotik diüretikler böbrek-dışı yollardan aşırı sıvı kaybına bağlı olarak gelişen **oligüriyi düzeltebilirler.** Ancak oligüri, akut veya kronik böbrek yetmezliğine ve özellikle akut tübüler nekrozda olduğu gibi glomerül ve tübüllerin lezyonuna bağlı ise etkinlikleri düşüktür; bu durumda ilk tercih olan furosemid ile birlikte uygulanmaları gerekebilir. Ayrıca, sıvı kaybına bağlı böbrek kan akımının azaldığı durumlarda, akut böbrek yetmezliği gelişmesini önlemek için i.v. sıvı replasmanı diüretik tedavisinden daha etkili bir koruyucu tedavi olabilir.

Osmotik diüretikler içinde **en fazla tercih edileni mannitol**dur.

Mannitol: Altı karbonlu ve altı hidroksil içeren basit şekerdir. Vücutta metabolize edilmez ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Glisemiyi yükseltmez. Verilen dozun büyük kısmı, plazmadan ekstraselüler sıvıya pek geçmeksizin böbrekten glomerüler filtrasyon suretiyle çabuk itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü diğer osmotik diüretiklerinkine göre kısadır (0.25-1.7 saat). Böbrek bozukluğunda uzar (6-36 saat).



Mannitol

İntravenöz infüzyonla %10 veya %20'lik solüsyonu, 0.125-1 g mannitol/kg hesabıyla doz (hacim) hesaplanarak 15-30 dakika içinde verilir. İntrakranyal basıncı düşürmek için 12 saatte bir (düşük doz veriliyorsa 6 saatte bir) yinelenir. Diüretik olarak kullanılması durumunda oligüri düzelmiyorsa yinelenmemelidir. Aksi takdirde aşırı miktarda hiperosmotik sıvı yüklenmesine bağlı olarak konjestif kalp yetmezliği ve akut akciğer ödemi gelişir. Hastada hipovolemi varsa, mannitol vermeden önce düzeltilmelidir. Yinelenerek kullanılması halinde su kaybı daha fazla olduğundan, hipernatremi yapabilir. Belirtilen dozlar idrar debisi yüksek (saatte en az 30 ml) kaldığı sürece 1-2 gün boyunca yinelenerek verilebilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda hipertonik mannitol vücutta birikebilir. Bu durum, plazma osmolalitesini artırdığı için vasküler kompartmana diğer kompartmanlardan su çekilmesine ve dilüsyonel hiponatremiye yol açabilir. Bu durumda, tedavi, hiponatreminin düzeltilmesinden çok, hiperosmolalitenin düzeltilmesine odaklanmalıdır.

Glokom ve diğer göz hipertansiyonu durumlarının acil tedavisi için veya bu durumlarda yapılacak cerrahi girişimden önce mannitol solüsyonu göz-içi basınç yeterince düşene kadar yavaş i.v. infüzyonla verilebilir (maksimum 500 ml). Diğer bir alternatif i.v. asetazolamid injeksiyonudur; ancak bu ilacın injeksiyonluk şekli Türkiyede pazarlanmamıştır.

Mannitol infüzyon veya injeksiyonundan sonra en sık görülen yan tesirler, bulantı, kusma, başağrısı, başdönmesi, üşüme, polidipsi, göğüste sıkışma hissedilmesi, letarji ve konfüzyondur. Uzun süre kullanılması halinde tübüllerde dejenerasyon yapar. Yüksek dozda uygulanmasına bağlı ölüm bildirilmiştir.

Diğer osmotik diüretikler: Bunlar arasında izosorbid (izosorbitol), gliserol ve sorbitol bulunur. Mannitol kadar sık kullanılmazlar (bkz. 11. Baskı, s.554-55).

6. VAZOPRESİN ANTAGONİSTLERİ

Vazopresin reseptör blokörleri, distal tübülde vazopresinin su reabsorbsiyonunu artırıcı etkisini antagonize ederek diüretik etki yapar. Peptid yapılı olmayan antagonistlerden bazıları son yıllarda Avrupa Ülkeleri, Japonya ve ABD'de ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır (Manning ve diğ., 2012).

Vazopresinin farmakolojik olarak tanımlanmış V1a, V1b ve V2 olarak adlandırılan, G-proteinleri ile kenetli 7 transmembraner geçiş bölgeli, 3 reseptör alttipi bulunmaktadır. Klonlama teknikleriyle reseptör tiplerinin daha fazla sayıda olduğu gösterilmiştir. V1a reseptörleri düz kas, santral sinir sistemi, böbrek ve diğer iç organlar olmak üzere vücutta birçok dokuda yaygın olarak bulunur. V1b reseptörleri daha çok adrenal bez, pankreas ve bazı santral sinir sistemi bölgelerinde yerleşmiştir. V2'ler ise başta distal tübül ana hücreleri olmak üzere nefron boyunca akuaporinlerin bulunduğu segmentlerde ve damar endotelinde bulunurlar. V1 reseptörleri fosfolipazlar ile, V2 reseptörleri ise adenil siklaz ile kenetlidir. V1 reseptör aktivasyonu erken dönemde vazokonstriksiyon, glikojenoliz, ACTH salgısı ve trombosit agregasyonu gibi etkilere sebep olurken, geç dönemdeki etkileri genomik mekanizmaların katılmasıyla hücre büyümesine yol açar. Ayrıca PLA2 aktivasyonu ile arakidonik asit serbestleşmesi ve eikozanoid sentezi ile hücre sinyal mekanizmalarında modülatör etkilerde bulunur. V2 reseptörleri ise distal tübül epitelinde akuaporin veziküllerinin ekzositoz yoluyla hücre membranına yamanması ve transselüler su reabsorbsiyonundan sorumludur. V2 reseptör aktivasyonu aynı zamanda membrandaki reseptörlerin endositoz yoluyla hücre içine alınarak sekestre olmalarını da inhibe eder. Bu ikili etki membrandaki su kanallarının sayısını artırır. Bunlara ek olarak, V2 reseptörleri üre transporterini aktive ederek medullanın iç kısımlarında interstisyel üre konsantrasyonunun artmasına katkıda bulunur ve furosemide duyarlı Na^+-K^+-$2Cl^-$ simportunun kısa vadede etkinliğini, uzun vadede ise sentezini ve membrana translokasyonunu artırarak böbreklerin su ve tuz tutmasına katkı yapar.

Non-peptid vazopresin antagonistleri (vaptan'lar) özellikle hiponatremi ile birlikte seyreden konjestif kalp yetmezliği, siroz ve nefroz gibi olgularda ve uygunsuz ADH salıverilmesi sendromunda işe yararlar. Elektrolit kaybı olmaksızın su itrahı yaptıklarından "akuaretik" olarak adlandırılırlar.

Mozavaptan: Klinik kullanıma giren ilk peptid olmayan V2 reseptör antagonistidir. Kansere bağlı uygunsuz ADH salıverilmesi sendromunda indikedir. Oral olarak kullanılır. Yan tesirleri ağız kuruluğu ve karaciğer fonksiyonlarında bozulmadır.

Tolvaptan: V2 reseptörlerine spesifik bir antagonisttir. Hipervolemik olan ya da olmayan hiponatremi tedavisinde kullanılır. Konjestif kalp yetmezliğinde denenmiş ancak mortalite ve morbidite üzerine bir etkisi saptanamamıştır. Karaciğerde CYP3A4 enzimiyle metabolize edilir, bu enzim aktivitesinin inhibe olduğu ketakonazol kullanımı gibi durumlarda kontrindikedir. Önemli yan tesirleri arasında gastrointestinal yakınmalar, ateş ve hiperglisemi bulunur. Derin ven trombozundan, dissemine intravasküler koagülasyona kadar giden hematolojik olaylar, diabetik ketoasidoz ve serebrovasküler olay gibi daha seyrek görülen, ciddi yan tesirler rapor edilmiştir.

Konivaptan: Hem V1a hem de V2 reseptörlerine etkili non-spesifik bir antagonisttir. Normo ya da hipervolemik hiponatremide intravenöz infüzyon yoluyla verilir. Karaciğerde CYP3A4 ile metabolize edildikten sonra böbreklerden atılır. Hem karaciğer hem de böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğerdeki metabolizması aynı yolla elimine edilen başka ilaçlarla etkileştiğinden, uzun süreli kullanıma yönelik oral preparatları bulunmaz. Yan tesirleri arasında kan basıncı değişiklikleri, ateş, hipokalemi ve başağrısı bulunur. İnfüzyon yerinde lokal tahriş riskinden dolayı, nispeten kalın venler kullanılmalıdır.

Diüretiklerin Klinik Farmakolojisi

Ekstraselüler sıvı hacminin genişlemesi, yani ödem, diüretiklerin en yaygın olarak kullanıldığı indikasyondur. Bu durumda, dokularda ve bazen seröz boşluklarda fazla miktarda su toplanır. Ödemin önemli bir nedeni, başta Na^+ olmak üzere, elektrolitlerin böbreklerden yeterli derecede itrah edilmemesidir. Ödem oluşumunda böbrekler ve kardiyovasküler sistem dışında, santral sinir sisteminden karaciğerdeki protein sentezine kadar birçok sistem ve mekanizma işe karışır. Su-tuz dengesini kontrol eden sistemler yukarıda da belirtildiği gibi uzun vadede sodyum alımı ile itrahının birbirine eşit olacağı bir durumu sağlamaya çalışırlar. Su alımının azalması sonucu denge sodyum lehine bozulursa, ekstraselüler kompartmanda artan sodyum konsantrasyonu susuzluk hissinde artışa, vazopresin salgılanmasına ve böbreklerden su itrahının azalmasına neden olur. Ekstraselüler sıvı miktarının artıp azalması doğrudan kalp debisi ve kan basıncını etkileyeceğinden, tuz alımı ile kan basıncı arasında bir ilişki kurulabilir. Bu ilişki, dikey eksen sodyum itrah hızı ve yatay eksen arteriyel kan basıncı olacak şekilde bir grafikte gösterilirse, **renal basınç-natriürez eğrisi** adı verilen parabolik bir eğri elde edilir (bkz. 88. Konu Şekil 88.2). Buna göre, kan basıncı arttıkça, sodyum itrah hızı artar. Kronik böbrek yetmezliği gibi, eğrinin sağa kaydığı durumlarda aynı kan basıncı değerinde itrah edilen sodyum miktarı azalır ve bunun sonucu zincirleme şekilde ekstraselüler sıvı hacmi ve kan basıncında da artış meydana gelir. Diyetle alınan tuz miktarının artması da benzer şekilde renal basınç-natriürez eğrisini sağa kaydırarak yukarıda anlatılan mekanizmaların harekete geçmesine neden olur. Ödem oluşması ile, dolaşım sisteminden ekstraselüler kompartmana geçen sıvı nedeniyle böbrek perfüzyonunun azalması da böbrekler tarafından "efektif" kan hacminin azalması olarak algılanır ve su-tuz tutulmasına yol açan olayları tetikler.

Çeşitli ödemli hastalıklarda ödemin patojenezi: Konjestif kalp yetmezliğinde kalp debisi, yeterli doku perfüzyonu yapamayacak kadar azalmıştır. Kalp debisindeki azalma, böbrek kan akımında azalmaya, dolayısıyla glomerüler filtrasyon hızında düşmeye sebep olur. Glomerüler filtrasyon hızının düşmesiyle, birim zamanda tübüler sıvıya geçen sodyum miktarının azalmasına karşın, tübüler reabsorpsiyon kapasitesi azalmadığı için, normalden daha fazla sodyum reabsorbe edilir. Bu mekanizma su ve tuz tutulumunun esas sebebidir. Buna ek olarak, olguların bir kısmında **renin-anjiotensin-aldosteron sistem**inin aktive olması. ve ayrıca, artan venöz basıncın kapiler hidrostatik basıncı yükseltmesi de ödem patojenezinde rol oynar.

Akut glomerülonefrit, kronik böbrek hastalığı ve nefrotik sendrom gibi böbrek hastalıklarında da nefronların itrah ile ilgili fonksiyonlarının yetmezliği ve bunun sonucunda tuz tutulumuna bağlı olarak ödem oluşur. Bu hastalıklardan bazılarında ayrıca hipoproteinemi gelişir. Hipoproteinemi kanın onkotik basıncını düşürür.

Kapilerlerin arteriyola yakın kısmında, kanın hidrostatik basıncının onkotik basınca üstün gelmesi nedeniyle kandan kapiler çevresine sızan sıvının, kapilerlerlerin diğer ucundan (venüle yakın kısmından) kana geri dönmesinde kan onkotik basıncının rolü vardır. Bu kısımda onkotik basınç hidrostatik basınçtan daha yüksektir. Onkotik basıncın azalması ekstraselüler mesafeye geçen kan sıvısının kana geri dönmesini azaltarak ekstraselüler sıvı hacmini artırır. Bu da ödem oluşumuna katkı yapar.

Karaciğer sirozunda kanın önemlice bir kısmı portal ve splanknik ven yatağında tutulduğundan böbrek kan akımı azalır. Karaciğerde protein sentezinin azalması ve assit içine protein kaybı olduğundan, hipoproteinemi oluşur ve kanın onkotik basıncı düşer. Bu nedenlerle periferik ödem gelişir ve daha önemlisi, artmış olan portal ven basıncının katkısıyla karaciğerin sinüsoidal damarlarında hidrostatik basınç artar. Disse mesafesinde sıvı toplanması fazlalaşır ve bu sıvı periton boşluğuna sızarak assit oluşur. Karaciğer sirozunda ikincil olarak aldosteron salgılanması da artmıştır (sekonder aldosteronizm). Bu olay da ödem oluşmasına katkı yapar.

Primer aldosteronizm de de sodyum ve su tutulmasına bağlı olarak ödem ve hipokalemi gelişir. Primer aldosteronizm tedavisinde aldosteron antagonistleri kullanılır. Bu ilaçlar kortikosteroid ilaçlarla tedavi sırasında meydana gelen iyatrojenik ödemlerin tedavisinde de tercih edilirler.

1. ÖDEMLİ HASTALIKLARDA DİÜRETİK KULLANILIŞI

Ödemli hastalıklarda altta yatan organ bozukluğu genellikle kalıcı nitelikte olduğu için, tuz kısıtlaması ve diüretik tedavisi ile artmış olan ektraselüler sıvı hacminin azaltılması hedeflenir. Tuz kısıtlaması, tedavi planının en önemli ögesi olsa da hastanın uyuncunu tam olarak sağlamak çok zordur. Uygun bir diüretik tedavisi ile, plazma hacmini etkilemeden, ekstraselüler kompartmanda birikmiş sıvı mobilize edilerek böbreklerden atılması sağlanır. Ödemle seyreden sistemik hastalıklarda genellikle su tutulması elektrolit tutulmasına oranla daha fazladır. Bu nedenle çoğu kez hipernatremi değil, hiponatremi gelişir ve ekstraselüler sıvı hipoosmotik hale gelir (özellikle konjestif kalp yetmezliği ve karaciğer hastalıklarında). Natriüretik ilaçların hiponatremiyi daha da belirgin hale getirmesi ile glomerüler ültrafiltratta Na^+ konsantrasyonu giderek azalır ve diüretik etkiye direnç gelişir. Günlük su kısıtlaması ve intermitent (fasılalı) diüretik uygulaması diüretik etkinliğin yeniden artmasını sağlayabilir.

Diüretik direnci geliştiğinde, doz artırılır veya tiazidler veriliyorsa daha güçlü olan kıvrım diüretiğine geçilir ya da nefronda farklı yerlere etki (ardışık blok) yapan ilaçlar kombine edilir (kıvrım diüretikleri ile tiazidlerin veya tiazidlerle potasyum tutucu ilaçların kombinasyonu gibi). Diüretiklerin yemekten kısa süre önce verilmesi, böylece böbreğe yemekten sonra tuz yüklendiği sırada ilacın nefrondaki etki yerinde en yüksek düzeyde olmasının sağlanması veya kıvrım diüretiklerinin küçük dozlarda daha sık ya da i.v. infüzyonla verilmesi gibi **ilacın farmakokinetiğini olumlu yönde değiştirmeye yönelik önlemlere** başvurulabilir. Hastanın **yatak istirahatine** alınması da böbrek kan akımını artırarak, diüretiklerin etkisini bir dereceye kadar fazlalaştırabilir.

Konjestif kalp yetmezliği: Bu hastalığa bağlı ödemlerde kalp glikozidleriyle miyokardın performansını artırmaya veya anjiotensin antagonisti ilaçlarda kalbin bozulmuş olan hemodinamiğini düzeltmeye yönelik, kalp debisini artırmayı hedefleyen tedavi yapılır (bkz. 42. Konu). Kullanılan diüretik-dışı ilaçlar, ödemi tek başlarına ortadan kaldırabilirler. Ancak terapötik etkililiklerini artırmak için çoğu zaman bir diüretikle birlikte kullanılırlar. Diüretikler konjestif kalp yetmezliğinde gelişen hipervolemiyi düzeltirler; böylece kalbin art-yükünü (preşarjını, "preload") azaltırlar ve sol ventrikül dolma basıncını düşürürler. Arteriyel kan basıncını düşürebilmeleri nedeniyle yetmezlik halindeki kalbin ön-yükünü (postşarjım, "afterload") da düşürebilirler. Kapiler hidrostatik basıncı azaltmaları da periferik ödemin ve akciğerdeki konjestiyonun ortadan kalkmasına katkıda bulunur. Furosemid, direkt vazodilatör etkisiyle venöz kapasitansı artırarak kalbin art-yükünü ve akciğer veç basıncını düşürür. Seçilecek diüretik ilacın türü, hastanın durumuna bağlıdır. Akut akciğer ödeminde i.v. yoldan etkisi güçlü ve çabuk başlayan furosemid hayat kurtarıcı olabilir. Akut dönem geçtikten sonra, ambulatuvar hastalarda ödemi önlemek için ağızdan tiazidlerle ve aldosteron antagonistleriyle idame tedavisi yapılabilir. Konjestif kalp yetmezliğinin akut dönem dışında kıvrım diüretikleri ile tedavisi tavsiye edilmez; çünkü bu güçlü ilaçların yaptığı aşırı diürez plazma hacmini fazla azaltarak, kalp debisinin ve doku perfüzyonunun azalmasına yol açabilir yani ters tepki yapabilir. Bu durum kendini serum kreatinin düzeyinde yükselme ve hiperazotemi ile gösterir; ayrıca kesiklik, mental konfüzyon ve postüral hipotansiyona neden olabilir. Bu nedenle pülmoner konjestiyonu olmayan ve ayaklarında minimal derecede ödemi olan hastalarda kıvrım diüretiği verilmesine gerek yoktur. Hipokalemiyi önlemek için tiazidler; amilorid veya triamteren ya da tercihan spironolaktonla birlikte verilebilirler (bkz. 42. Konu). Çok merkezli klinik araştırmalarda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile kombine edilen spironolaktonun iki yıllık izlemede mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir.

Akut böbrek yetmezliğinin önlenmesi ve tedavisi: Akut böbrek yetmezliği sırasında ortaya çıkan oligüri ya da anüri kıvrım diüretikleri ile, daha hafif olgularda ise bir osmotik diüretik olan mannitol ile önlenebilir veya düzeltilebilir. Diüretik tedavisi, çoğu kez anürik hastayı oligürik hale getirerek ve oligürik hastada da oligüriyi kaldırarak idrar itrah hızının kontrol altına alınmasını kolaylaştırır.

Akut böbrek yetmezliği, nedenine göre **üç gruba ayrılır.** (i) **Prerenal azotemi:** Kardiyovasküler bozukluklar sonucu, böbrekte dolaşım yetersizliği (hipoperfüzyon) oluşmasına bağlıdır. (ii) **Postrenal azotemi:** Böbrekten idrar akışının üst veya alt idrar yollarındaki bir engelle tıkanmasına bağlıdır. (iii) **İntrinsik (böbrek-içi) nedenlere bağlı** akut renal yetmezlik. Olguların yarısını üçüncü grup oluşturur ve **başlıca şekilleri akut tübüler nekroz veya hasar** (oligürik ve poliürik), **akut glomerülonefrit ve akut interstisyel nefrittir.** İntrinsik akut böbrek yetmezliğinin %85'i ve tüm akut böbrek yetmezliği olgularının yarıya yakın kısmı akut tubüler nekrozdan ileri gelir. Tübül epitelinde akut gelişen nekroz, böbrekten atılan endojen ve özellikle eksojen nefrotoksik madde ve ilaçlara ya da böbrek iskemisine (hipoperfüzyona) bağlıdır.

Diüretik ilaçlar, esas olarak intratübüler çözüntü (solute) çökmesine bağlı akut tübüler nekrozda etkilidir; bu tür yetmezlik ekstrakorporeal dolaşım uygulanan ameliyatlarda veya akut hemoliz olgularında hemoglobinüriye, rabdomiyoliz durumunda miyoglobinüriye ve lenfoid tümörlerin kemoterapisi sırasında aşırı ürik asid oluşumunun artması sonucu ürik asid itrahının artmasına bağlı olarak gelişir. Diüretikler prerenal azotemi olgularında da glomerüler filtrasyon hızını artırmak için kullanılabilirler. Postrenal akut yetmezlikte, akut glomerülonefrit ve akut interstisyel nefritte ise kullanılmazlar.

Kronik böbrek yetmezliği: Kronik böbrek yetmezliğinde nefronların önemli bir bölümü harap olmuştur ve kalan nefronlar da adaptif bir değişime uğrayarak, daha az fraksiyonel sodyum reabsorpsiyonu yapar hale gelir. Böyle bir adaptif değişime uğramış sağlam nefronların varlığı nedeniyle, kronik böbrek yetmezliği olanlarda ağızdan yüksek doz kıvrım diüretiği (günde 250 mg-1 g furosemid) verilmesi yerleşmiş bir uygulamadır. Yetmezlik ileri derecede değilse tiazidler de verilebilir. Diüretiklerle tedavi idrar hacmini ve idrar sodyum içeriğini artırır; kan basıncının kontrolunu kolaylaştırır. Hastada izin verilen günlük sıvı miktarının artırılmasını mümkün kılar. Ancak, kronik böbrek yetmezliğinde vücutta endojen organik asidler birikir ve proksimal tübüllerden organik asid salgılanması artar; bunlar aynı taşıyıcı protein (anyon transportörü) ile salgılanan furosemid ve tiazidler ile yarışarak onların salgılanmalarını azaltırlar; böylece bu ilaçların lümene geçerek etki yeri olan nefron segmentlerine ulaşmaları engellenir. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliğinde kıvrım diüretiklerinin ve tiazidlerin natriüretik etkinliği azalır ve dozlarının artırılması gerekir. Kreatinin klirensinde 30 ml/dak altına düşme yapacak kadar yetmezlik varsa tiazidler etkisiz kalır, furosemidin etkisi devam eder.

Hemodiyaliz veya ambulatuvar peritoneal diyaliz yapılan kronik yetmezlikli hastalarda da diüretik verilmesi gerekebilir; diüretikler diyaliz arası günlerde gelişen ağırlık artmasını (su ve tuz tutulmasını) önler. Kronik böbrek yetmezliğinde potasyum tutucu diüretikler, asidoz yapan tuzlar ve üre (eskiden son 2 tür ilaç diüretik olarak kullanılırdı) kontrindikedir.

Nefrotik sendrom: Amiloidoz, diyabetik nefropati ve sistemik lupus eritematozus gibi böbreği tutan sistemik hastalıklara ikincil olarak ya da idiyopatik böbrek bozukluğu (minimal değişiklik hastalığı, membranöz nefropati veya fokal segmental glomerüler skleroz) sonucu birincil olarak ortaya çıkan böbrek hastalığıdır. Sodyum tutulması ve böbrekten protein kaybına (proteinüriye) bağlı hipoalbüminemi (30 g/litre'nin altında) nedeniyle yaygın periferik ödem meydana gelir. Glomerüler filtrasyon hızı azalır ya da değişmez. Tedavi için, daha ziyade, kan protein düzeyini yükseltecek ve onkotik basıncı artıracak önlemlere başvurulur. Glukokortikoidler ve ACTH en etkili ilaçlar olarak kabul edilirler. Furosemid, torasemid ve benzeri güçlü diüretikler tek başına veya spironolaktonla birlikte ödemi azaltmada ve kan basıncını düşürmede etkili olabilir. Ancak nefrotik sendromda furosemide kısmi bir direnç vardır. Bunda aşağıdaki olaylar rol oynar: (i) tübül hücrelerinin yanıt verirliğinin azalması, (ii) tübül sıvısı içindeki furosemidin albümine bağlanması sonucu, etki yerinde serbest furosemid fraksiyonunun azalması ve (iii) ödeme bağlı olarak, furosemidin sanal dağılım hacminin artması nedeniyle peritübüler kapilerler içinden proksimal tübül hücrelerine sunulan ilaç miktarının azalması. Bu nedenle bazı merkezlerde 20 g konsantre albümin furosemid ile karıştırılarak, oluşturulan kokteyl 1 saat boyunca i.v. infüzyonla verilir. Albümin miktarının artırılması furosemide direnci kırar. Tek başına diüretik verilmesi, hastalık nedeniyle zaten azalmış olan efektif plazma hacmini (gerçek plazma hacmi artmış olabilir) daha da azaltır; bu da glomerüler filtrasyon hızını azaltıcı yönde bir etki oluşturur. Ancak birlikte hipertansiyon varsa efektif plazma hacminin azalması kan basıncını düşürme bakımından yararlı olur. Bazal metabolizmanın düşük olduğu nefrotik sendrom olgularında, üre itrahı bozuk değilse, tiroid preparatları ile tedavi tercih edilir; bunlar özellikle, tiroid yetmezliğine bağlı ödemlerin spesifik ilaçlarıdır.

Karaciğer sirozu: Bu hastalıkta meydana gelen assit ve ödemde ve portal hipertansiyona yol açan başka nedenlere bağlı assitli olgularda, tedavi, düşük sodyum diyeti ve diüretik uygulanması ile sodyum dengesini negatifleştirmeyi hedef alır. İlk kullanılacak diüretik ilaç **aldosteron antagonisti spironolaktondur**; tedaviye yeterince yanıt vermeyenlerde **tiazidler veya kıvrım diüretikleri** eklenir. Sirozlu hastalarda, kıvrım diüretikleri veya tiazidlere karşı direnç sık görülür. Bunda toplayıcı kanallarda, hiperaldosteronizm nedeniyle Na^+ reabsorpsiyonunun artmasının yanısıra, bu ilaçların proksimal tübülden salgılanmalarının da anlaşılmadık bir nedenle azalması rol oynar. Sirozlu hastada diüretik tedavisi, plazma onkotik basıncının düşüklüğüne bağlı ödemi de düzeltebilir. Ayakta iken, santral venöz basınç düştüğünden renin-anjiotensin sistemi daha da stimüle olur; bu nedenle hastanın yatak istirahati önemlidir ve diüretik tedavisinin etkinliğini artırır. Bazen düşük sodyum diyeti ve **yatak istirahati**, ilaç vermeksizin, assiti mobilize etmeye yeterli olabilir. Assitin giderilmesi için acele edilmesi ve aşırı diüretik kullanılması zaten fizyolojik dayanma sınırı iyice azalmış olan hastalarda kötü sonuçlara yol açabilir. Diüretik verilmeden önce, serum bilirubin ve albümin düzeyleri kontrol edilerek hastanın tedaviyi tolere edebilecek durumda olup olmadığına bakılmalıdır.

Assitli hastalarda diüretik tedavisinin yan tesir insidensi artar. Hipovolemi, hipotansiyon, hipokalemi, hiponatremi ve diğer elektrolit bozukluklarına dikkat etmek gereklidir. Diüretiklerin yaptığı hipovolemi karaciğer hastalarında özel bir önem kazanır. Bu hastalarda var olan hipoproteinemi, diüretiklerden sonra plazmanın rehidrate olmasını geciktirir. Böylece, hipovolemiye ikincil olarak karaciğer perfüzyonunda (kanlanmasında) meydana gelen azalma uzun sürer ve aşırı diüretik kullanımıyla kolayca karaciğer koması gelişebilir. Ayrıca diüretiklere bağlı hipokalemi de hepatik ensefalopati ve koma oluşumunu kolaylaştırabilir. Böbreklerde ise, hipotansiyon ve hipovolemiye bağlı perfüzyon bozukluğu sonucu kreatinin klerensinde belirgin azalma, oligüri, hiponatremi ve prerenal azotemi ile seyreden **hepatorenal sendrom** gelişebilir. Bu sendromun geliştiği hastalarda böbrek kan akımını artırmak ve oligüriyi düzeltmek için tek başına veya furosemidle birlikte düşük doz dopamin (1-3 μg/kg/dak) i.v. infüzyonu yapılır. Diğer bir yaklaşım, aynı amaçla uzun etki süreli vazopresin analoğu olan ornipresinin (6 İÜ/saat hızında)

veya terlipresinin tercihan **albümin solüsyonu** ile birlikte i.v. infüzyonudur. Ancak hepatorenal sendromda bu tedavilerin başarı şansı düşüktür; iskemik hasar olasılığı fazladır.

Assit, **ödeme göre geç ve güç** mobilize edilir. Assitin giderilmesi hastanede yapılır ve genellikle uzun zaman alır. Komplikasyonları önlemek için diüreze bağlı günlük kilo kaybının 0.5-0.7 kg'dan fazla olmamasına dikkat edilmesi özellikle önemlidir; hastaların diüretiklere verdiği yanıt değişkenlik gösterdiği için doz, bu hedefi sağlayacak şekilde ayarlanır.

Karaciğer sirozunda, **aldosteron antagonistlerinin terapötik öneminin** büyük olmasının nedeni, aldosteron düzeyinin artmış olmasıdır. Tek başına **spironolakton**, kombine kullanıma göre daha düşük etkilidir ve maksimum etkiye iki hafta gibi geç bir sürede ulaşılır. Bu hastalıkta zaten hipokalemi eğilimi bulunduğu için, potasyum kaybı yapan diüretikler hipokalemiyi kolayca belirgin hale getirebilirler; aldosteron antagonistleri, potasyum tutucu oldukları için hipokalemiyi engellerler. Kombine tedaviye genellikle, günde bir kez (sabahleyin) 40 mg furosemid ve 100 mg spironolakton tableti verilerek başlanır. Eğer 2-3 gün içinde vücut ağırlığında azalma veya sodyum itrahında artma olmadıysa iki ilacın da dozu artırılır; örneğin furosemid günde 80 mg, diğeri 200 mg verilir. Hastaların % 90'ının bu tedaviye yanıt verdiği bulunmuştur. Gerekirse furosemid dozu 160 mg'a, spironolakton 400 mg'a çıkartılır. Spironolakton yerine amilorid konulabilir; etkisinin çok daha çabuk başlaması ve ağrılı jinekomasti yapmaması bu ilacın spironolakton'a göre üstünlüğüdür. Amiloridin başlangıç dozu günde 1 kez 10 mg ve maksimal dozu günde 40 mg'dır. Assitli hastalarda, glomerüler filtrasyon hızında çok fazla düşme yapması nedeniyle **intravenöz furosemid tercih edilmez.** Aspirin ve benzeri prostaglandin sentez inhibitörü ilaçlar gerek natriürezi önledikleri, gerekse assitli azotemi yapabildiklerinden ve ayrıca zaten var olan gastrointestinal kanama riskini artırdıklarından kullanılmamalıdırlar. Diüretiklere dirençli olgularda, solunum güçlüğü olması ve aşırı sıvı birikimi gibi zorunlu hallerde sıvı **abdominal parasentez** ile boşaltılır. Bu durumda albumin kaybını önlemek için alınan her 8 litre assite karşı 40 g albumin infüzyonla verilir. Diğer bir alternatif ise girişimsel olarak peritonovenöz şantlama, transjügüler intrahepatik portosistemik stentli şantlama, assit sıvısının ekstrakorporeal ültrafiltrasyonundan sonra reinfüzyon yapılması ve son olarak da karaciğer transplantasyonudur (Runyon, 1994).

Gebelik ödemi: Gebelerin yaklaşık % 60-70'inde gebeliğin sonuna doğru meydana gelen ve kan basıncı normal kaldığı sürece fizyolojik kabul edilen bir durum olduğundan, ödem için diüretik ilaç kullanılmasına gerek yoktur. Ödemin nedeni, gebe uterusun vena cava inferior'a baskısı, gebelerde venöz kapasitansın artması ve kanda kolloid ozmotik basıncın azalmasıdır. Bu durumda tuz kısıtlaması ile yetinebilinir. Bu indikasyonda tiazid grubu diüretikler bir zamanlar oldukça geniş bir ölçüde kullanılmıştır. Diüretik tedavisinin gebelerde belirgin hipovolemi sonucu uteroplasenter difüzyonu bozmasından korkulur. Ancak diüretiklerin fötusun gelişmesini olumsuz etkilemediklerine genellikle inanılmaktadır. Pre-eklampsi durumunda veya eklampsi geliştiğinde diüretik tedavisi yapılması tartışmalı bir konudur. Bu durumda venöz kapasitans azalmış ve kan basıncı yükselmiştir ve tuz retansiyonu vardır; ancak dolaşan kan hacmi artmış değil, azalmıştır. Bu nedenle diüretik tedavisinin yarar sağlamaması olasılığı vardır.

İdiyopatik siklik ödem: Selim bir durum olarak kabul edilir ve diüretik tedavisine gerek yoktur; ancak yüz ödeminin yarattığı estetik sorun nedeniyle, bu hastaların diüretik ilaçları kötüye kullanmaları mümkündür. Bu yüzden bazı hastalarda, diüretik kullanılmasına bağlı hipokalemi ve plazma renin düzeyinde yükselme ile seyreden **Bartter sendromu benzeri bir tablo** bildirilmiştir.

2. ÖZEL BAZI DURUMLARIN TEDAVİSİ

İntrakranyal basınç yükselmesinin tedavisi: Osmotik diüretiklerden mannitol i.v. infüzyonla, kafa travması, beyin hipoksisi ve iskemisi, spontan intrakranyal kanama, beyin tümörleri ve infeksiyonları gibi durumlarda meydana gelen **beyin ödemi (şişmesi)** ve **intrakranyal basınç yükselmesini** gidermek için kullanılır. Bu durumda azalmış olan beyin perfüzyon basıncını da yükseltir. Bu olayların tedavisinde ikinci sıra tercihler arasındadırlar. İlk sıra tıbbi tedavide, hastanın 20°-30° kalkık durumda tutulması, başın yana döndürülmesinin engellenmesi, uyuklama ya da koma halindeki hastanın hemen intübe edilerek mekanik solunum başlatılması, sedasyon ve epileptik tutarıkların tedavisi gibi daha çok destekleyici uygulamalar bulunur. Bu tutucu önlemler, cerrahi tedavinin yerini alamaz; mümkün olan durumlarda hematom veya absenin boşaltılması, tümörün çıkartılması ya da BOS'un drene edilmesi gerekir. Beyin tümörü veya absesi, menenjit ya da ensefalit varsa **glukokortikoid** uygulanır. Bunlarla düzelme olmaz ise **osmotik diüretikler** denenebilir. Yeterli düzelme olmazsa trometamol tampon solüsyonu ile ya da hipervantilasyonla alkaloz yaparak beyin damarlarında vazokonstriksiyon oluşturma gibi intrakranyal basıncı düşürebilecek yaklaşımlara başvurulur ve barbitüratlarla koma oluşturularak beyin fonksiyonları geçici olarak minimum düzeyde tutulur.

İntrakranyal hacmin yaklaşık % 80'ini beyin parenkiması, yaklaşık % 10'unu BOS ve geri kalan % 10'unu damarlar içinde dolaşan kan oluşturur. Beyinde ufak bir kitle oluşması ve hafif ya da orta derecede fokal veya global ödem olması halinde, bu sayılan hacimlerden BOS ve kan akımı, **fizyolojik mekanizmalarla** organizma tarafından **kompanse edilir** ve intrakranyal basınçta genellikle belirgin yükselme meydana gelmez. Beyin hacmi (duruma göre lezyonun hacmi dahil) ile intrakranyal basınç arasındaki ilişki lineer değildir, **basınç-hacim eğrisi,** eğimi hacim arttıkça dikleşen bir konkav **hiperbol şeklindedir.** Bundan dolayı kafa içindeki hacmin (veya kitlenin) belirli bir sınırdan sonra azıcık artması bile intrakranyal basınçta büyük yükselmeye yol açar (dekompanse durum). Olayı tersinden ele alırsak, intrakranyal basıncın arttığı durumlarda osmotik diüretikler veya diğer araçlarla beyin ve BOS hacminin biraz düşürülmesi, artmış olan basınçta belirgin düşme yapar.

Osmotik diüretik ilaç infüzyonunun basınç düşürücü etkisi dozlar yinelendiğinde giderek azalır. İlaçla ilgili kısımda belirtildiği gibi, bu ilaçlar bazen paradoksik

basınç yükselmesi yapabilirler. Beyin ameliyatlarından önce, şişmiş olan beyin hacmini küçülterek cerrahi girişimi kolaylaştırmak için ve ayrıca beyin cerrahisinden sonra sıklıkla görülebilen postoperatif beyin ödemini önlemek için **cerrahi profilaksi bağlamında** da osmotik diüretikler kullanılır. Bunun dışında, intrakranyal basınç yükselmesi beklenen durumlarda profilaksi amacıyla tavsiye edilmezler.

Osmotik diüretiklerin intrakranyal basıncın yükselmesi durumunda basıncı düşürmeleri kuşkusuz olmakla beraber, bu uygulamanın hastalığın klinik sonlanımını (ölüm, sekel bırakma gibi) olumlu yönde değiştirdiği konusunda yeterli klinik denemeler halen yapılmamıştır.

Endolenfatik hidrops (Menière sendromu): İç kulakta endolenfatik sıvı miktarının artmasına bağlı ve genellikle 1-8 saat süren periyodik vertigo nöbetleri ile seyreden bir hastalıktır. Nöbetler sırasında yükselen endolenfatik basıncı düşürmek için ağızdan günde 50-100 mg hidroklorotiazid verilerek tedavi yapılır. Koruyucu olarak düşük sodyum diyeti (günde 2 g'dan az sodyum eşdeğeri tuz) uygulanır.

3. ÖDEMSİZ DURUMLARIN TEDAVİSİ

Aşağıda belirtilen ve genellikle ödemsiz seyreden durumlarda diüretikler, kan basıncı, vücut sıvılarının pH'si, Ca^{2+} ve K^{+}'dengesi ve göz üzerindeki etkileri nedeniyle kullanılır.

Hipertansiyon tedavisi: Diüretikler antihipertansif ilaç olarak veya diğer antihipertansif ilaçlara yardımcı olarak yaygın şekilde kullanılırlar. Bu amaçla en fazla kullanılanlar tiazidler ve tiazid-benzeri diüretiklerdir. 38. Konuda bu kullanıma ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Metabolik alkaloz ve benzeri durumların tedavisi: Karbonik anhidraz inhibitörleri ve potasyum tutucu diüretikler böbrekten asid itrahını azaltırlar ve plazma bikarbonat düzeyini düşürürler. Hipervolemik (konjestif kalp yetmezliği olguları gibi) ve normovolemik olan metabolik alkalozlu hastalarda kullanılırlar. Kronik hiperkapni varsa, önce onun düzeltilmesi gerekir (bkz. 50. Konu). Kusma durumunda olduğu gibi alkaloza hipovolemi eşlik ederse tedavi için sodyum klorür verilmesi tercih edilir.

Karbonik anhidraz inhibitörleri idrarla potasyum itrahında hafif ve kısa süreli bir artma yapmakla beraber metabolik sistemik asidoza neden oldukları için potasyum iyonlarının plazmadan iskelet kası hücreleri içine geçişini artırırlar ve **hipokalemik periyodik paralizinin** belirtilerini düzeltirler. Yüksek irtifalı (3000 m'den yüksek) yerlere çıkıldığında hiperventilasyona bağlı olarak gelişen **"akut dağ hastalığı"** sendromunun tedavisi için asetazolamid veya asidleştirici bir tuz olan amonyum klorür kullanılır. Bu ilaçlar havanın oksijen düzeyinin azlığının yol açtığı hipoksemiye bağlı solunum merkezi stimülasyonu sonucu oluşan hiperventilasyonu azaltırlar ve respiratuvar alkalozu giderirler.

Renal metabolik asidoz tedavisi: Tiazidler ve kıvrım diüretikleri böbrekten asid itrahını artırırlar ve plazma bikarbonat düzeyini yükseltirler ve renal tübüler asidoz dahil belirli bazı metabolik asidoz tiplerinin tedavisinde kullanılabilirler.

Hiponatremi tedavisi: Kıvrım diüretikleri, daha önce belirtildiği gibi hiponatremiye yol açarlar; öte yandan, paradoksik gibi gözüken bir yaklaşımla **normovolemik ve hipervolemik hipotonik hiponatremi**nin tedavisinde kullanılırlar. Bunun nedeni bu ilaçların böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğini azaltmaları ve vazopresinin idrarı konsantre edip plazmayı "dilüe" etmesini önlemeleridir. Bu nedenle kıvrım diüretikleri, **uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu**nda düşmüş olan natremiyi normale döndürebilirler. **Ağır konjestif kalp yetmezliğ**inde de hiponatremi ile birlikte vazopresin salgılanmasında artma vardır; bu durumda da furosemid ve ADE inhibitörleri hiponatremiyi normale döndürebilir. Yeni vazopresin antagonistleri de bu amaçla kullanılabilirler. Nonspesifik antagonist konivaptan, konjestif kalp yemezliği olan övolemik ve hipervolemik hiponatremili hastalarda hastane koşullarında kullanılmak üzere ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA)'dan onay almıştır.

Hiponatremiyi düzeltmek için i.v. hipertonik sodyum klorür solüsyonu infüzyonu düşünülebilir (bkz. 49. Konu); ancak dilüsyonel hiponatremi gibi hiponatremiye hipervoleminin eşlik ettiği durumlarda tek başına sodyum klorür solüsyonu verilemez. Bu durumda furosemid ile birlikte hipertonik sodyum klorür solüsyonu uygulanır. Furosemid, sodyum klorürün kabaca izotonik bir idrarla itrahına neden olur; buna karşılık, alınan sodyum, fizyolojik su konsantrasyonundan daha derişik olduğundan, net olarak su kaybedilir.

Hiperkalsemi ve hiperkalemi tedavisi: Furosemid ve diğer kıvrım diüretikleri Henle kıvrımının çıkan kalın kolunda kalsiyum reabsorpsiyonunu azalttıkları için hiperkalseminin tedavisinde kullanılırlar (bkz. 80. Konu). Adıgeçen ilaçlar böbrekten potasyum kaybını artırdıklarından hiperkaleminin tedavisinde de kullanılırlar (bkz. 49. Konu).

Anyon zehirlenmeleri ve diğer zehirlenmeler: Kıvrım diüretikleri bromür, iyodür ve florür gibi anyonların reabsorbsiyonunu da engeller ve bu iyonların neden olduğu zehirlenmelerde zorlu diürez şeklinde uygulanarak vücuttan atılmalarını hızlandırır. Bu uygulamada eş zamanlı olarak fizyolojik salin infüzyonu yapılarak hastada hacim deplesyonu (kaybı) ve hiponatremi gelişmesine karşı önlem alınmalıdır. Böbreklerden elimine olan toksik maddelerin hızlı olarak atılmasını sağlamak amacıyla osmotik diüretiklerle de zorlu diürez uygulaması yapılabilir.

Diabetes insipidus tedavisi: Diabetes insipidus'un sık görülen klasik tipi vazopresin veya türevleri ile tedavi edilir. Fakat hormon eksikliğine değil de toplayıcı tübüllerde hormon reseptörlerinin eksikliğine bağlı olan **nefrojenik** tipinde vazopresin etkisizdir. Nefrojenik diabetes insipidus, tiazid diüretiklerle tedavi edilir. Bu ilaçlar nefronun suya geçirgen olmayan distal segmentlerinde sodyum klorür reabsorpsiyonunu bloke ederek böbreğin dilüe idrar çıkarma yeteneğini azaltırlar ve izotonik hacim deplesyonu yaparlar. Böylece oluşan hacim deplesyonu da glomerüler filtrasyon hızını düşürerek ve proksimal tübüllerden su ve tuz reabsorpsiyonunu artırarak söz konusu hastalıkta artmış olan idrar hacmini azaltır. Tiazidler hastalığın klasik tipinde de idrar hacmini azaltırlar.

TABLO 48.4
Diüretiklerin biyokimyasal yan tesirleri bakımından karşılaştırılması

Yan tesir	Tiazidler	Furosemid[1]	Spironolakton	Triamteren
Hipokalemi ve hipokalemik alkaloz	+	+	0	0
Hiperkalemi	0	0	+	+
Hiperglisemi	+	+	0	Nadir
Hiperürisemi	+	+	+	+
Azotemi	+	+	+	+
Hiponatremi	+	+	+	−, +
Hiperkalsemi	+	0	0	0
Hiperlipidemi	+	+	?	?

1. Etakrinik asid ve bumetanid, furosemidle aynı biyokimyasal yan tesir kalıbını gösterirler; ancak hiperlipidemi yönünden fazla incelenmemişlerdir.

Nefrolitiyazis tedavisi: Kıvrım diüretiklerinin aksine tiazidler kalsiyumun tübüllerden reabsorpsiyonunu artırarak idrarla itrahını azaltırlar. Bu nedenle **idiopatik hiperkalsiüri**'ye bağlı böbrek taşı oluşan hastaların tedavisi için kullanılırlar ve kalsiyum taşı oluşum sıklığını azaltırlar (bkz. 80. Konu). Ancak hiperkalsiürili hastada hiperparatiroidizm ve neoplazma gibi hiperkalsemi yapan bir durum varsa tiazidler hiperkalsemiyi kötüleştirir; bu durumlarda kullanılmamalıdırlar.

Osteoporoz tedavisi: Tiazidlerin kalsiyum reabsorbsiyonunu artırıcı etkilerinden post menopozal osteoporoz tedevisinde de yararlanılır. Tiazid kullanan osteoporotik hastalarda kalça kırığı riski, kullanmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu etki diğer diüretiklerle görülmez.

Glokom tedavisi: Açık-açılı glokom ve sekonder glokomda göz-içi basıncı düşürmek için ve ayrıca dar-açılı glokomda perioperatif dönemde, ağızdan asetazolamid veya diğer karbonik anhidraz inhibitörü ilaçların uygulanması ile uzun veya kısa süreli profilaksi yapılabilir. Göze lokal uygulanan preparatlar da (dorzolamid ve brinzolamid) vardır; bunlar beta-blokör ilaçlarla tedaviye yeterli yanıt vermeyen olgularda onlarla birlikte ya da beta-blokörlerin kontrindike olduğu glokomlularda tek başlarına kullanılırlar. İntravenöz uygulanan mannitol hipertonik solüsyonları glokom krizi sırasında artmış olan göz-içi basıncı düşürmek için kullanılabilir.

Diüretiklerin gruba özgü yan tesirleri

Diüretikler ve hiponatremi gelişmesi: Diüretiklerin sodyum dengesini negatifleştirmesi ile hiponatremi gelişir. Dikkat edilmezse, hiponatremi yaşamı tehdit eden düzeylere ulaşabilir. Tiazidler kıvrım diüretiklerinden daha şiddetli hiponatremiye yol açarlar. Kortikal "dilüe edici segmentte" etki gösteren tiazid diüretikler medüller hiperosmolaliteyi değiştirmediğinden, toplayıcı duktuslarda idrarın konsantre edilmesi için gerekli "ADH aracılı" su reabsorbsiyonunu etkilemezler. Sonuçta, idrardaki toplam sodyum ve potasyum, serumdaki toplamdan daha fazla olur ve hastanın su alımından bağımsız olarak hiponatremi gelişme riski artar. Kıvrım diüretikleri de hiponatremi yapar. Bu ajanlar, böbrek medüllasının yanısıra kısmen kortekste de etki göstererek, idrarın hem konsantre hem de dilüe edilme kapasitesini bozarlar. Henle kulpundan reabsorbe edilen sodyum miktarının azalması sonucu medüllanın iç kısımlarındaki hiperosmolar ortamın zayıflaması, toplayıcı kanallarda ADH aracılı su reabsorbsiyonunu azaltır ve idrarın konsantre edilme kapasitesini düşürür. ADH'ye

TABLO 48.5.
Klinik yönden önemli, istenmeyen diüretik ilaç etkileşmeleri[1]

İlaç	Diüretik	Etkileşme
Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler	Tiazidler, kıvrım d.[2]	Hipokalemide artma
Aminoglikozidler	Kıvrım d.	Ototoksisitede artma
Aminoglikozidler veya sefalosporinler	Kıvrım d.	Nefrotoksisitede artma
Beta-blokörler	Tiazidler	Kan lipid, ürat ve glukoz düzeyleri üzerindeki istenmiyen etkilerin artması
Dijitaller	Tiazidler, kıvrım d.	Dijital toksisitesinde artma (hipokalemi olursa)
Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar	Tiazidler, kıvrım d. ve K^+– tutucular	Metne bkz.
Lityum	Tiazidler[3], kıvrım d.[3]	Plazma lityum düzeyinde artma
Oral antikoagülanlar	Tiazidler[3]	Pıhtılaşma faktörlerinin konsantre edilmesi sonucu antikoagülan etkide azalma
Ek potasyum verilmesi	K^+-tutucular	Hiperkalemide artma
Süksinilkolin klorür	Kıvrım d.	Kas felcinde artma
d-Tübokürarin–benzerleri	Tiazidler, kıvrım d.	Kas felcinde artma
D vitamini, kalsiyum müstahzarları	Tiazidler	Hiperkalsemi
Tetrasiklinler	Olasılıkla hepsi	Önceden böbrek hastalığı varsa azotemide artma

1. Kısmen AMA, 1986'dan alınmıştır. 2. Kıvrım d.: Kıvrım diüretikleri (furosemid, etakrinik asid, bumetanid vb.). 3. Diğer diüretik ilaçlarla da oluşması mümkündür.

karşı bir çeşit direnç gelişimi gibi kabul edilebilecek bu durum, hiponatremik etkiyi tamponlar. Ne var ki, hasta eğer kıvrım diüretikleriyle birlikte bol miktarda su içer ve toplayıcı duktuslara gelen filtrat dilüe olur ise, hiponatremi gelişimi de hızlanır. Volüm deplesyonunun olması da ciddi hiponatremi riskini artırır. Gerek tiazidler, gerekse kıvrım diüretikleri ile tedavi başlangıcından itibaren ilk bir-iki hafta hiponatremik etki bakımından en riskli dönemdir. İlerleyen günlerde, diüretik varlığında oluşan yeni homeostatik denge bu riski azaltır.

Diüretikler ve potasyum kaybı: Daha önce belirtilen renal etkileri sonucu diüretiklerin çoğu potasyum kaybını artırırlar ve hipokalemi oluştururlar. Eğer uzun süren uygulamalarda diüretikler kesintisiz değil de intermitent (fasılalı) bir şekilde alınırlarsa (örneğin furosemid veya hidroklorotiazid gibi kısa etkili diüretiklerin günde bir kez veya klortalidon gibi uzun etkili olanların gün aşırı ya da daha seyrek alınması gibi), hipokalemi daha az belirgin olur; böyle bir uygulama hipokalemiyi azaltırken, buna karşılık diüretik etkinlikle genellikte fazla bir azalma yapmaz.

Hipokalemi ağırsa (>3 mEq/L) mutlaka tedavi edilmeli ve önlenmelidir. Orta derece kronik bir hipokaleminin (3-3.5 mEq/L), eğer hasta dijital veya bazı antiaritmik ilaçları alıyorsa veya diğer bir nedenle aritmiye predispozisyonu varsa, tedavisi ve önlenmesi tavsiye edilir; bunun dışında orta derecedeki bir hipokaleminin rutin olarak tedavi edilmesi gereği tartışmalıdır. Hipokalemi tedavisi için 49. Konu'ya bakınız.

Diğer ilaçlarla etkileşmeler: Diüretikler, görece yaygın görülen belirli klinik durumlarda sıklıkla kullanılan ilaçlar olduklarından diğer ilaçlarla etkileşmelerine sık rastlanır. Bunlardan klinik önemi olanlar Tablo 48.5'te gösterilmiştir.

Siklooksijenaz inhibitörü aspirin ve diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), böbrek kan akımını azalttıkları ve tiazidler ve kıvrım diüretiklerinin prostaglandinler aracılığı ile meydana gelen natriürezi artırıcı etkilerini azalttıkları için diüretik etkiyi azaltabilirler. Bu etkileşme diüretik alanlarda, adı geçen ağrı kesici ilaçlar verileceği zaman hatırda tutulmalıdır. Ancak indometasin ve ketoralak dışındaki NSAİİ'lerin diuretik etkiyi antagonize edici etkinliği genellikle belirgin olmaz. İndometasin ve olasılıkla diğer NSAİİ'ler potasyum tutucu diüretiklerin hiperkalemi yapma risklerini artırırlar. NSAİİ'lerin nefrotoksik etkinliği, diüretik ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında artar.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRÜ MÜSTAHZARLARI:

a) **Asetazolamid müstahzarları:**
- Diazomid Tablet (Sanofi Aventis): 250 mg asetazolamid, 10 Tablet/kutu.

b) **Brinzolamid müstahzarları:**
- Azopt Oftalmik Solusyon (Alcon): %1 brinzolamid, 5 ml/şişe.

c) **Dorzolamid müstahzarları:**
- Cosopt Oftalmik Solusyon (MSD): %2 dorzolamid (%0.5 timolol maleat ile kombinedir), 5 ml/şişe.

2. TİAZİD GRUBU VEYA TİAZİD-BENZERİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

a) **Hidroklorotiazid içerenler:**
i) Sadece hidroklorotiazid içerenler (üretilmiyor):
ii) Hidroklorotiazid + Potasyum tutucu diüretik içerenler:
- Bak.: 4 a, 4 b ve 4 c.

b) **Klortalidon müstahzarları:**
i) Sadece klortalidon içerenler:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

ii) Klortalidon + beta-blokör içerenler:
- Atexal Film Tablet (Sandoz): atenolol ve klortalidonu 50 mg/12.5 mg ve 100 mg/25 mg içeren tablet, 30 tablet/kutu
- Tenoretic Film Tablet (Astrazeneca): atenolol ve klortalidonu 50 mg/12.5 mg ve 100 mg/25 mg içeren tablet, 28 tablet/kutu

iii) Klortalidon (K) + Rezerpin (R) içerenler (sadece hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar):
- Regroton Tablet (Novartis): 1 tablet 50 mg klortalidon ve 0.25 mg rezerpin içerir, 20 tablet/kutu

c) **İndapamid müstahzarı:**
- Bak. 38. Konunun sonu.

3. KIVRIM DİÜRETİĞİ MÜSTAHZARLARI:

a) **Furosemid müstahzarları:**
- Lasix Tablet (Sanofi Aventis): 40 mg furosemid,. 12 Tablet/kutu.
- Lasix Ampul (Sanofi Aventis): 20 mg furosemid/2 ml, 5 Ampul/kutu.
- Desal Tablet (Biofarma): 40 mg furosemid, 50 tablet/kutu
- Desal Ampul (Biofarma): 20 mg furosemid/2 ml, 5 ve 100x2 ml ampul/kutu

b) **Bumetanid müstahzarları:**
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

4. POTASYUM TUTUCU DİÜRETİK MÜSTAHZARLARI:

a) **Spironolakton müstahzarları:**
i) Sadece spironolakton içerenler:
- Aldactone Tablet (Ali Raif): 100 mg spironolakton, 16 tablet/kutu
- Aldactone -A Tablet (Ali Raif): 25 mg spironolakton, 20 tablet/kutu

ii) Spironolakton (S) + hidroklorotiazid (H) içerenler:
- Aldactazid Tablet (Ali Raif): spironolakton ve hidroklorotiyazit 25 mg/25 mg ve 50 mg/50 mg içeren tablet, 30 tablet/kutu

b) **Amilorid müstahzarları (kombine):**
- Moduretic Tablet (MSD): 5 mg amilorid ve 50 mg hidroklorotiazid içerir, 30 tablet/kutu

c) **Triamteren müstahzarları (kombine):**
- Triamteril Tablet (Deva): 50 mg triamteren ve 25 mg hidroklorotiazid içerir, 20 tablet/kutu

5. OSMOTİK DÜRETİK MÜSTAHZARLARI:

a) **Mannitol müstahzarları:**
- Mediflex %20 mannitol sudaki çözeltisi (Eczacıbaşı-Baxter): 100 ml, 150 ml ve 500 ml infüzyon torbası
- Bioflex (Osel) %20 mannitol enjektabl solusyon, 100 ml ve 150 ml infüzyon torbası; %20 mannitol sudaki çözeltisi, 500 ml infüzyon şişe
- Poliflex %20 mannitol sudaki çözeltisi (Polifarma): 100ml, 150ml, 250ml, 500ml ve 1000ml

49. Konu

SU VE ELEKTROLİT DENGESİ BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

S. Oğuz Kayaalp ve Hakan S. Orer

Giriş • Sıvı ve Elektrolit İdamesi İçin Gereken Günlük Miktarlar • Dehidratasyon ve Sodyum Dengesi Bozuklukları • Dehidratasyonlu ve Dehidratasyonsuz Hipernatremilerde ve Hiponatremilerde Tedavi Yaklaşımları • Perioperatif ve Postoperatif Su ve Tuz Retansiyonu • Dehidratasyon Durumlarında Kullanılan Sıvılar • Hiperhidratasyon Durumları • Spesifik İyonların Düzeyinin Değişmesi Hallerinde Kullanılan Solüsyonlar • Potasyum Eksikliği ve Tedavisinde Kullanılan Solüsyonlar • Hiperkalemi ve Tedavisinde Kullanılan İlaçlar • Kalsiyum İyonu Eksikliğinde Kullanılan Solüsyonlar • Magnezyum İyonu Eksikliği ve Tedavisinde Kullanılan Solüsyonlar • Hipermagnezemi Durumlarının Tedavisi • Müstahzar Örnekleri •

Vücudun normal hidratasyonu, içecekler ve yiyecekler içinde su alınışı (günde duruma göre 1500–2000 ml veya daha fazla) ve vücuttaki oksidasyon reaksiyonları sonucunda su oluşumu (günde ortalama 350 ml) ile zorunlu su kaybı (idrar, feçes, ter ve duyumsanmayan buharlaşma şeklinde) arasındaki dengeye bağlıdır. Birçok hormonal ve nörojenik mekanizma, total vücut suyunu ve vücut suyu içindeki çözünmüş elektrolit ve diğer maddelerin (çözüntü/ "solute") konsantrasyonunu (yani osmolaliteyi) **dar bir fizyolojik aralıkta** idame ettirmekle görevlidir. Bu homeostatik mekanizmaların bozulması veya dışardan fazla su veya elektrolit almakla bu mekanizmaların kapasitelerinin zorlanması, aşırı hidratasyon (hipo–osmolalite) veya dehidratasyon (genellikle hiperosmolalite ile birlikte) meydana getirir.

Vücut suyu, vücut ağırlığının erişkinlerde ortalama bir değer olarak **% 60'ını oluşturur** (70 kg ağırlığında bir erişkinde yaklaşık 40 litre veya kg). Vücut suyunun miktarı yaş, cinsiyet ve vücut kas/yağ içeriği oranına göre küçük değişiklikler gösterir. Neonatlarda vücut ağırlığının yaklaşık % 75'i kadardır, birinci yaş boyunca azalarak erişkindeki düzeye iner. Erkeklerde, aynı yaş ve diğer benzer özellikteki kadınlardakine göre yaklaşık % 5 daha fazladır. Şişmanlarda, yağ dokusunun su içeriği diğer dokulara ve bu arada kas dokusuna göre daha az olduğu için vücut ağırlığına göre su oranı % 60'tan düşüktür.

Total vücut suyunun yaklaşık 2/3'ü (30 litresi) intraselüler kompartmandadır; bu, vücut ağırlığının % 40–45'ini teşkil eder. Vücut suyunun geri kalan 1/3'ü (13 litre) ektraselüler sudur. Ekstraselüler suyun büyük kısmı interstisyel sıvı kompartmanındadır; bu, vücut ağırlığının yaklaşık % 11–15'ini teşkil eder. Bu kompartmana üçüncü mekan ("third space") adı da verilir. Ekstraselüler sıvıya dahil edilen intravasküler kompartmandaki sıvının (plazmanın) hacmi, vücut ağırlığının yaklaşık % 5'i (3.5 litre) kadardır.

Vücut su içeriği böbreklerin etkinliği, susama mekanizması ve böbreklerin etkinliğinin kontrolunda önemli yeri olan ADH (antidiüretik hormon, vazopresin), renin–anjiotensin–aldosteron sistemi ve atriyal natriüretik faktör ve diğer natriüretik peptidler yardımı ile sabit tutulmaya çalışılır. Normal durumda ekstraselüler sıvının (plazma dahil) osmolalitesi* ortalama 290 mOsm/kg su kadardır; 280 ve 300 mOsm/kg arasında ufak değişme gösterebilir. Suyun hücre membranından serbest olarak geçişi nedeniyle normal durumda intraselüler sıvının osmolalitesi de bu değere eşittir.

İntravasküler kompartmandaki sıvının devamlı dolaşımı sayesinde, sıvı kompartmanları kendi aralarında dinamik bir denge durumundadırlar. İntravasküler sıvı ile diğer kompartmanlardaki sıvı arasındaki bağlantı kapiler damar şebekesi düzeyinde sağlanır. Kapilerlerin arteriyel tarafında hidrostatik basınç (kapiler kan basıncı), plazma proteinlerinin sağladığı ve sıvıyı kapiler içinde tutmaya çalışan onkotik basınçtan daha yüksektir; bu nedenle kapilerlerin bu kısmında plazma suyu ve elektrolitler kapiler dışına sızar ve kapilerlerin venöz tarafından kapiler içine döner. Çünkü venöz tarafta hidrostatik basınç düşer ve onkotik basınç ona göre daha yüksektir (bkz. 4. ve 47. Konu). Vücut suyunun üç kompartman arasındaki dağılımı, hidrostatik ve onkotik basınca katkıda bulunan etkenler normal olduğu sürece, normal düzeyde kalır. Total vücut suyu miktarındaki değişmeler klinik bakımdan bu miktarın kompartmanlara dağılımında olabilen değişmeleri de dikkate alarak değerlendirilmelidir.

Osmolalite ve onun sağladığı osmotik basınç, üç sıvı kompartmanının hacminin sabit kalmasını sağlar. İntraselüler sıvıda osmolalite büyük ölçüde potasyum ve fosfat iyonları ile sağlanır. İnterstisyel sıvıda ve intravasküler sıvıda ise osmolalite büyük ölçüde, sodyum ve ona eşlik eden klorür iyonları tarafından sağlanır. İntraselüler sıvıda potasyumun ve ekstraselüler sıvıda sodyum iyonunun osmolaliteye katkısı % 50 dolayındadır.

Plazmanın osmolalitesinin oluşmasında sodyum (ve ona sabit bir oranda eşlik eden klorür) iyonları yanında, üre ve glukozun da katkısı vardır; ancak bu iki maddenin mol başına osmotik etkinliği, sodyum ve klorürünkine göre düşük veya çok düşüktür. **Plazma osmolalitesinin** kabaca aşağıdaki ilişkiye göre oluştuğu ifade edilebilir:

* Sıvıların osmotik durumu suyun kg'ı başına düşen osmol sayısı şeklinde ifade edilirse **osmolalite** deyimi kullanılır; eğer aynı durum suyun litresi içindeki osmol sayısı şeklinde belirtilirse **osmolarite** deyimi kullanılır. Birinci ifade şeklinde total hacim, "1 litre + çözünmüş maddelerin göreceli ufak hacmi"dir; ikinci şekilde total hacim 1 litredir ve su hacmi bundan çözünmüş madde hacminin çıkarılması ile bulunan değerdir. Plazmanın osmolalitesi ve osmolaritesi yukarıdaki tanıma göre birbirine yakın olan değerlerdir; onun için bu iki deyim bazı kaynaklarda eşanlamlı olarak kullanılır.

$$\text{Plazma osmolalitesi (mOsm/kg)} = 1.86x(Na) + \frac{(KÜA)}{2.8} + \frac{(Gukoz)}{18}$$

Burada (Na), plazma Na^+ konsantrasyonu (mg/100 ml olarak), (KÜA), kan üre azotu (mg/100 ml) ve (Glukoz), kan glukoz konsantrasyonu (mg/ 100 ml)'dir. Serumdaki Na^+ konsantrasyonu ölçülmüşse 1.86 yerine 2 konulur.

Plazma veya serumdaki çözüntü konsantrasyonu, osmolalite olarak ifade edilir. Çözünmüş durumdaki her bir partikül (iyon veya molekül osmolalite bakımından bir birimlik bir değere sahiptir. Örneğin glukoz bir birimlik değere sahiptir, sodyum klorür ise sodyum ve klorüre iyonize olduğu için iki birimlik değere sahiptir. 1 mmol glukoz, 1 mosm/"kg su" değerinde osmol konsantrasyonuna sahiptir. Bir mmol sodyum klorürün osmol konsantrasyonu ise yaklaşık 2 mosm/kg su'dur.

Serumun osmolalitesi normal durumda 285-295 mosm/kg'dur. 1 mosm glukoz litrede 180 mg glukoza, 1 mosm üre nitrojeni litrede 28 mg'a eşittir. Fizyolojik bakımdan aktif, başka bir deyişle osmoz olayı bakımından etkili olan maddeler (osmolitler) hücre mebranınm geçirgen olmadığı, hücreye giremeyen osmolitlerdir. Sıvının vücut sıvı kompartmanları arasında yer değiştirmesi, antidiüretik hormon salgılanması veya plazmadaki çözüntülerin hipotalamustaki susama merkezini uyarması gibi fizyolojik olaylarda etil alkol veya üre gibi hücreye kolaylıkla girebilen çözüntülerin bir önemi yoktur (Fukagawa ve diğ., 2007). Bunların plazmanın tonisitesine bir katkısı yoktur.

TABLO 49.1
Vücut sıvılarının yaklaşık bileşimi (mmol/litre)

Öge	Plazma	İnterstisyel sıvı	Hücre içi sıvı
Na^+	142	144	16
K^+	4.5	4	150
Ca^{2+}	2.5	2.5	0.001
Mg^{2+}	2	2	30
Cl^-	103	114	4
HCO_3^-	26	30	10
PO_4/SO_4	1	1.5	50
Protein/asid	25	6	40
Toplam (yaklaşık)	300	304	300

SIVI ve ELEKTROLİT DENGESİNİN İDAMESİ İÇİN GEREKEN GÜNLÜK MİKTARLAR

Günlük su ve elektrolit atılımı (itrahı), yukarıda belirtilen mekanizmalarla, yaklaşık olarak bu maddelerin günlük alınan miktarına eşit düzeyde tutulur. Bu eşitliğin sağlanmasından birinci derecede sorumlu olan efektör organ böbreklerdir. Elektrolit alımının gününe göre farklılık göstermesi nedeniyle, idrar içinde atılan günlük elektrolit miktarı fazla değişkenlik gösterir. Normal durumda ve bazı patolojik durumlarda vücuttan çeşitli şekillerde olan su ve elektrolit kaybı Tablo 49.2'de gösterilmiştir.

Su dengesinden birinci derecede sorumlu olan antidiüretik hormon (ADH) ve sodyum dengesinden birinci derecede sorumlu olan renin–anjiotensin–aldosteron sistemi, böbreklerden su ve sodyum reabsorpsiyonunu ayarlamak suretiyle ve hipotalamustaki susama merkezi su alımım ayarlamak suretiyle, vücudun total su hacmini ve total sodyum düzeyini, günlük alımın duruma göre fazla değişmesine karşın, normal düzeyin % 1'den fazla değişmesine olanak vermeksizin sabit tutarlar. Hipovolemik şok sırasında olduğu gibi, plazma hacminin aşırı derecede azalması ADH, renin, anjiotensin ve aldosteron'un aşırı derece salgılanmasına yol açar; ADH ve anjiotensin'in yaptığı aşırı vazokonstriksiyon bu durumda renal kan akımım ileri derecede azaltır ve akut böbrek yetmezliği ile akut tübüler yetmezliğe neden olabilir. Fizyolojik sıvı yüklenmesi ile intravasküler hacmin normale döndürülmesi bu komplikasyonları önler ve oluşmuşsa tersine çevirebilir.

Bazı ameliyatların postoperatif döneminde veya hastanın yiyecek ve içecekleri reddetmesi ya da benzeri durumlarda ağızdan günlük su ve tuz alımı kesilirse, vücutta total su ve tuz miktarının normal düzeyde tutulması için dışardan oral veya intravenöz replasman yapılması gerekir. Bu durumda vücudun günlük idame su ve tuz gereksinimi hesaplanarak uygulama yapılır. **Günlük idame su gereksinimi hesaplanmasında** vücut ağırlığı esas alınır. Vücut ağırlığının kg'ı başına verilmesi gereken su miktarı:

İlk 10 kg için	100 ml/kg
İkinci 10 kg için	50 ml/kg
ve daha yukarısı için	20 ml/kg'dır.

Buna göre 60 kg'lık bir insana, 100 x 10 + 50 x 10 + 20 x 40 = 2300 ml su vermek gerekir.

İdame elektrolit gereksiniminde esas olarak sodyum, potasyum ve klorürün dikkate alınması ve bunların yerine konulması gerekir. Diğer elektrolitlerin eksikliği yavaş gelişir ve birkaç günlük idame tedavisinde bunların verilmemesi sorun yaratmaz. Doğaldır ki söz konusu durumlarda günlük bazal enerji tüketimini karşılamaya yetecek kadar **glukoz verilmesi** gerekir. Yukarıda sayılan üç elektrolitin **24 saatlik idame gereksinimi,** verilecek su miktarı esas alınarak, diğer elektrolitlerin miktarı ise vücut ağırlığı doğrudan doğruya dikkate alınarak aşağıdaki ölçeğe göre saptanır:

Na^+	3 mmol/100 ml su gereksinimi (örneğin su gereksinimi 1000 ml ise 30 mmol)
K^+	2 mmol/100 ml su gereksinimi
Cl^-	2 mmol/100 ml su gereksinimi
Ca	0.05–0.1 mmol/kg
Mg	0.05 mmol/kg
Fosfat	0.1 mmol/kg

Günlük bazal enerji tüketimi (basal energy expenditure) ve dolayısıyla gereksinimi, kabaca 25 kilokalori/kg'dır. Sepsis ve travmalı hastalarda 35 kilokalori/kg düzeyine ve ağır yanıklı hastalarda 45 kilokalori/kg düzeyine çıkartılır. Bu konuda daha dakik hesaplamalar için **Harris–Benedict denklemi** ve istirahat halindeki enerji tüketimini hesaplamaya yarayan **Weir formülü** de kullanılabilir. **Parenteral besleme** gibi uzun süren uygulamalarda enerji gereksiniminin glukoz yanında, kısmen proteinle de karşılanması gerekir.

TABLO 49.2
Erişkinlerde fizyolojik durumda ve bazı patolojik durumlarda günlük su ve elektrolit kaybı

Kaybolma şekli	Elektrolit bileşimi veya kaybı (24 sa)	Kaybolan hacim/24 sa
	Fizyolojik durumda	
İdrar	Na+ 75-170 mEq K+ 40-60 mEq Cl^- 115-145 mEq	Değişkendir; ortalama kayıp: 1000-1500 ml
Ter	Bileşimi: Na+ 50 mEq/L K+ 7 mEq/L Cl^- 40 mEq/L	Fazla değişkendir
Safra	Bileşimi: Na+ 150 mEq/L K+ 5 mEq/L Cl^- 100 mEq/L HCO_3^- 40 mEq/L	Değişkendir
Duyumsanmayan buharlaşma (perspiratio insensibilis)		9-12 ml/kg (erişkinde 650-850 ml) Ateş yükseldiğinde her bir fazla derece için % 10 artar.
	Bazı patolojik durumlarda	
İshal	Feçes içinde kayıp: Na+ 50-100 mEq/L K+ 20-40 mEq/L Cl^- 40-80 mEq/L	Çıkarılan feçesin hacmi ölçülür.
Aspire edilen veya kusulan mide suyu	Na+ 20-116 mEq/L (ortalama: 60) pH ile doğru orantılı olarak değişir. K+ 5-32 mEq/L (ortalama: 9) Cl^- 50-154 mEq/L (ortalama: 100)	Çıkarılan mide suyu ölçülür.

DEHİDRATASYON ve SODYUM DENGESİ BOZUKLUKLARI

Dehidratasyon

Su ve sodyum dengesi bozukluklarının büyük bir bölümü **dehidratasyon** şeklinde olur. Dehidratasyon vücut su hacminin azalmasıdır ve azalma genellikle üç kompartmanda birden olur. Su hacminin azalmasına bazı durumlarda sodyum düzeyinde artma (hipernatremi) veya azalma (hiponatremi) eşlik eder. **Su kaybının**, su alımından daha fazla olması, dehidratasyona götürür. Erişkinlerde fizyolojik ve bazı patolojik durumlarda çeşitli yollardan günlük su ve elektrolit kaybı Tablo 49.2'de gösterilmiştir. Dehidratasyonun tersi olan **hiperhidratasyon (su retansiyonu),** ödemli hastalıklar sırasında sodyum retansiyonuna bağlı olarak gelişir. Ödemli hastalıklara, genellikle diüretik ilaçlarla tedavi edildikleri için 48. Konuda değinilmiştir; ileride bunlara sadece kısaca değinilecektir. Sık görülen diğer bir durum, **cerrahi girişimler** sırasında ve ondan sonra gelişen, **perioperatif ve postoperatif su ve elektrolit retansiyonudur**; aynı durum travmaya bağlı olarak da gelişir. Perioperatif ve postoperatif dönem, günümüzde hastanelerde sıvı tedavisinin rutin olarak kullanıldığı bir indikasyon olduğu için sözü edilen retansiyon durumuna ileride ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Başlıca **üç tip dehidratasyon** vardır ve bunların tedavisi için kullanılacak sıvıların özellikleri farklılık gösterir.

(i) İzotonik dehidratasyon: Su ve tuz kaybının eşdeğer oranlarda olması halinde oluşur. Ekstraselüler sıvının hacmi azalır, fakat osmolalitesi değişmez. İntraselüler sıvı hacmi değişmemiştir. Kusma, diyare ve gastrointestinal fistül gibi durumlarda oluşur. Ayrıca, kusma halinde metabolik alkaloz ve ishal halinde metabolik asidoz gelişir.

(ii) Hipertonik dehidratasyon: Ya elektrolit kaybı olmadan veya minimum derecede iken su kaybı ("serbest su kaybı") olan durumlarda (primer su eksikliği) ya da su alımının yetersiz olduğu durumlarda meydana gelir. Hipertonik dehidratasyona **hipernatremi** eşlik eder; ancak nadiren hipernatremi, dehidratasyonsuz bir şekilde oluşabilir ve bu durum aşırı miktarda tuz alınması halinde ortaya çıkar, fakat böbrek fonksiyonları normal bir kimsede fazla tuz alımının hipernatremi, yapması zordur. **Hipernatremi** serum sodyum konsantrasyonunun 145 mEq/litre'nin üstüne çıkması olarak tanımlanır. Ancak **hipernatreminin klinik yönden önemli belirtileri,** natremi 160 mEq/litre sınırının üstüne çıkmadan önce belirmez. Hipernatreminin

ciddi belirtilerinin altında yatan neden **santral sinir sistemi**ndeki interstisyel ve/veya intraselüler dehidratasyondur. Bu durumun **başlıca belirtileri** şunlardır: susama, konfüzyon, halusinasyonlar, akut kilo kaybı, cilt turgorunun azalması, mukozaların kuruması, intrakranyal kanama ve koma. Bu belirtilerin bir kısmının gösterdiği gibi beyin hipernatremiye (ve ileride belirtildiği gibi hiponatremiye de) fazla duyarlıdır; her iki durum da nörolojik belirtilere yol açar. Hipernatremi ve buna eşlik eden dehidratasyon meydana geldiğinde, beyindeki nöronlar, koruyucu bir mekanizmayı çalıştırırlar ve **idiojenik osmol'ler ve osmolit'ler** denilen yeni intraselüler organik çözüntü maddeler üretmeye başlarlar. Sonuçta intraselüler osmolalite artırılır ve dehidratasyonun nöronlardan su kaybına neden olması minimal düzeye indirilir. Böylece, hızlı bir serebral dehidratasyon ve onun beyin damarlarını kafatası kemiklerinin iç yüzünden ayırarak zedelemesi engellenir.

Hipertonik dehidratasyona (hipernatremiye) yol açan durumlar Tablo 49.3'te gösterilmiştir.

(iii) Hipotonik dehidratasyon: Elektrolit kaybının su kaybına oranla daha fazla olması halinde oluşur. Beraberinde **hiponatremi** gelişir. Ekstraselüler sıvının hacmi ve osmolalitesi azalır; su hücre içine kaçar. Bu klinik durum aşağıda açıklanan hipovolemik hiponatremiye uyar.

Hiponatremi ve tedavisi

Hiponatremi serum sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/litre'den aşağıya düşmesi olarak tanımlanır. Ancak klinik yönden önemli belirtiler 120 mEq/litre'nin altında ortaya çıkar. Olguların büyük bir kısmında hiponatremi dehidratasyonsuzdur.

Hiponatremili olguların çoğunda serum osmolalitesi azalmıştır, 280 mOsm/kg'ın altına düşmüştür; bu duruma hipotonik hiponatremi denilir. Diğer hiponatremili olgularda serum osmolalitesi normaldir (280-295 mosm/kg arasında) veya daha seyrek görülen olgularda serum osmolalitesi artmıştır (295 mosm/kg'ın üstünde). Bu iki durumdan ilkine izotonik hiponatremi denilir ve plazmada kilomikron ve trigliserid düzeyinin arttığı hiperlipidemili ve protein konsantrasyonunun arttığı hiperproteinemili (protein düzeyi 10 g/100 ml'nin üstünde) olgularda görülür; bu durum aslında bir psödohiponatremi durumudur, plazma suyundaki Na^+ konsantrasyonu normaldir. İkinci duruma hipertonik hiponatremi denilir ve aşağıda belirtilen yapay hiponatremi ile aynıdır.

Hiponatreminin en sık görülen tipi olan hipotonik hiponatremi olgularında serum osmolalitesi 280 mOsm/kg sınırının altına düşmüştür; su hücre içine kaçmıştır, dehidratasyon bulunabilir veya bulunmaz. Hipotonik hiponatreminin kan hacmi dahil ekstraselüler sıvı hacmindeki değişmeye göre 3 tipi ayırt edilir (Fukagawa ve diğ., 2007): **(i) Övolemik ("euvolemic") hipotonik hiponatremi:** Dehidratasyon yoktur, ekstraselüler sıvı hacmi değişmemiştir. Aşağıdaki durumlarda ortaya çıkar: uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) salgılanması (UADHS) sendromu, postoperatif hiponatremi, hipotiroidizm, psikojenik polidipsi (aşırı su içme), aşırı bira içme (bira potomanisi), uzun süren zorlu ekzersiz (triatlon ve maraton gibi), ACTH eksikliği, idiyosenkratik diüretik reaksiyonu (özellikle tiazid diüretik alan yaşlılarda görülür, hiponatremi yanında hipovolemi değil, övolemi bulunur), idiyosenkratik ADE inhibitörü reaksiyonu (bundan önceki reaksiyona benzer, ADEİ'nin beyindeki anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşmesini inhibe etmemesine ve onun da ADH salgılanmasını artırmasına ve polidipsi oluşmasına bağlıdır). **(ii) Hipovolemik hipotonik hiponatremi:** Dehidratasyon, diyare ve kusma durumlarında olduğu gibi böbrek-dışı tuz kaybına (idrar Na+ konsantrasyonu 10 mEq/litre'nin altındadır) veya böbrekten (renal) tuz kaybına bağlıdır (bu durumda idrar Na+ konsantrasyonu artmış olup 20 mEq/litre'nin üstüne çıkar). Bu durum diüretik ve ADE inhibitörü tedavisi sırasında, nefropatilerde, mineralokortikoid hormon eksikliğinde, serebral kaynaklı sodyum kaybı sendromunda görülür. **(iii) Hipervolemik hipotonik hiponatremi:** Konjestif kalp yetmezliği, siroz, ileri dönem böbrek yetmezliği ve nadiren nefrotik sendrom gibi ödemli hastalıklarda görülür.

UADHS sendromu: Arka hipofizden ADH salgılanmasının fizyolojik uyarıcıları olan plazma ozmolalitesinin artması veya kan hacmi azalması gibi durumlar bulunmadığı halde gerekli olmadığı ve övolemi (normal sıvı hacmi) olduğu halde ADH (vazopresin) salgılanmasıdır. Bu uyarıcılardan başka santral sinir sisteminden ve göğüsteki baroreseptörlerden kalkan uyarılar da salgılamada rol oynar. Ayrıca ADH salgılanmasını düzenleyen hipotalamik mekanizmanın plazma osmolalitesine duyarlığının artması, başka bir deyişle normalde salgılama yapmayan subnormal osmolalitenin bile salgılamaya neden olması, özel bir deyimle "osmostat"ın düşük osmolaliteye ayarlanması, ve lösemi, lenfoma ve osteosarkom dahil birçok malignite de UADHS sendromuna neden olur. Bazı psikozlar ve inme dahil SSS bozukluklarında, bazı akciğer hastalıklarında, ameliyat, ağrı ve gebelik gibi stres durumlarında ortaya çıkar. Bu sendroma, serum osmolalitesinin azalması, idrar osmolalitesinin artması ve hiponatremi eşlik eder. Birçok ilacın UADHS sendromuna neden olması, farmakoloji açısından birincil derecede önemli bir durumdur. Bu ilaçlardan bazıları ADH üretimi ve salgılanmasını artırarak etki yapar. Bunlara örnek trisiklik ve serotonin gerialım inhibitörü antidepresan ilaçlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, siklofosfamid ve vinkristin gibi antineoplastik ilaçlar, Ekstazi (MDMA) ve bazı nöroleptiklerdir. Diğer bazı ilaçlar ADH'nin böbrek üzerindeki etkinliğinin artırılması yoluyla etki yapar; bunlar arasında nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), karbamazepin, amiodaron, somastatin ve analogları ile klorpropamid ve tolbutamid gibi oral antidiabetikler bulunur.

İzotonik hiponatremi, plazmada kilomikron ve trigliserid düzeyinin arttığı hiperlipidemili ve protein konsantrasyonunun arttığı hiperproteinemili (protein düzeyi 10 g/100 ml'nin üstünde) olgularda görülür; bu durum aslında bir psödohiponatremi durumudur, plazma suyundaki Na+ konsantrasyonu normal seviyelerdedir.

Hiponatreminin bir diğer tipi daha seyrek görülen **sahte ("factitious") hiponatremi**dir. Hipertonik hiponatremi olarak da adlandırılır. Bu durum osmotik bakımdan aktif olan glukoz, osmotik diüretikler (örneğin mannitol)

ve i.v. radyokontrast ilaçlar gibi maddelerin intravasküler kompartmanda yüksek miktarda toplanmasına bağlıdır. Bu olay, plazmanın osmotik basıncını normale döndürmek için (i) interstisyel sıvının intravasküler kompartmana geçmesine ve (ii) plazmada sodyumun dilüe olmasına yol açar. Meydana gelen hiponatremi genellikle hafif derecededir. Örneğin, hiperglisemili hastalarda kan glukozunun 100 mg/dl (5.3 mmol/litre) artması serum sodyum düzeyinde sadece 1.6 mmol/litre kadarlık bir düşmeye yol açar. Sahte hiponatremide tedavi için, altta yatan bozukluk düzeltilir; direkt olarak hiponatremiyi düzeltmeye yönelik bir tedavi yapılmaz.

Hiponatreminin başlıca belirtileri, *santral sinir sisteminde gelişen su zehirlenmesine bağlıdır.* Apati, konfüzyon, ajitasyon, kesiklik, başağrısı, kas krampları, anoreksi, bulantı, konvülsif tutarıklar ve koma görülebilir. Ayrıca **dehidratasyonlu hiponatremide** oligüri, anüri, şok ve taşikardi gelişir. Hiponatremi, suyun hücre içine çekilmesini kısmen engelleyen hücre içi ile dışı arasındaki osmotik gradienti düşürdüğü için **hücre ödemi**ne yol açar. Bu, bütün hücrelerde olmakla beraber klinik belirtilerini esas olarak beyin üzerinden verir; çünkü bu organ kemiklerden oluşan rijid bir hazne içine hapsedilmiştir. Hiponatreminin gelişme hızı ile semptomatoloji arasında bir ilişki vardır; yavaş (günler içinde) gelişen hiponatremide vücudun adaptasyonu daha iyi olduğundan belirtiler de hafiftir, aynı miktarda hiponatreminin saatler içinde gelişmesi çok daha ciddi semptomlarla kendini gösterir. Adaptif değişiklikler sonucu intraselüler iyonların (K+ ve amino asidler gibi) kaybının artması, ödemin azalmasına veya ortadan kalkmasına yol açabilir.

Hiponatremi tedavisi: Hiponatremi olgularında serum sodyum düzeylerini yükseltmek için, öncelikle (i) altta yatan hastalığa yönelik tedavi (mümkün olduğunca) ve (ii) su kısıtlaması yapılır; bu önlemlerle birlikte, duruma göre (iii) oral ya da parenteral sodyum klorür ve (iv) vazopresin reseptör antagonistleri verilir. Hiponatremi etiyolojisinden bağımsız olarak, klinik tablo ve hiponatreminin oluş hızı da tedavi kararlarını etkiler. Genel ilke olarak, hiponatreminin hızlı olarak düzeltilmesi doğru değildir. Sodyum klorür solüsyonlarının hızlı i.v. infüzyonla verilmesi ve plazma Na+ konsantrasyonunun hızla yükselmesi, beyinde hücre büzülmesi ve nadir olarak osmotik demiyelinizasyon sendromu olarak da adlandırılan pons ve pons–dışı myelinoliz yapar. Menopoz öncesi kadınlar daha büyük risk altındadır. Kalıcı nörolojik bozukluklar gelişebilir. Bu nedenle hipertonik sodyum klorür solüsyonu ile müdahale edilen, ağır kronik hiponatremi olgularında özellikle dikkatli olunmalıdır. Serum Na+ düzeyindeki artışın kronik olgularda 12 mmol/litre/gün, akut olgularda 20 mmol/litre/gün hızını geçmemesi ve bu sırada serum Na+ düzeyinin 2–3 saatlik aralarla ölçülmesi tavsiye edilir.

Ödemli hastalarda, uygunsuz ADH salgılanması ve kronik böbrek hastalığında görülen övolemik ya da hipervolemik hiponatreminin tedavisinde su kısıtlaması en önemli müdahaledir. İlke olarak, hasta çıkardığından daha az su tüketmelidir. Bu durumda genellikle günde ortalama 800 ml civarında olacak şekilde su alımı kısıtlanır. Bu hastalarda hiponatremi genellikle yavaş geliştiğinden semptomatik olmayabilir.

Ödemli olmayan, hipovolemik ya da adrenal yetmezlikli hastalarda tuz açığını kapatmak için sodyum klorür takviyesi yapılır. Bu amaçla parenteral replasmandan önce diyetle alınan tuz artırılır ya da oral tuz tabletleri verilir. Semptomatik hiponatremi tedavisinde fizyolojik salin infüzyonuyla natremi yükseltilir. Yükseltmenin saatte 1-2 mEq/litre'den ve ilk 2 günde toplam 18 mEq/litre'den daha fazla olmamasına dikkat edilir. Serum sodyum konsantrasyonunun 125-130 mEq/litre düzeyine çıkarılması hedeflenir. Eğer serum osmolalitesi ile idrar osmolalitesi arasındaki fark idrar lehine iki katından fazlaysa, salin infüzyonu ile birlikte furosemid verilir.

Sıvı kaybıyla giden hiponatremide salin infüzyonu sorunu büyük ölçüde çözer. Azalan hacmi yerine koymak için fizyolojik salin veya %0.45'lik (tuzu yarıyarıya azaltılmış) salin ya da laktatlı Ringer solüsyonu) kullanılır. İnfüzyon hızına dikkat edilmelidir. Kaybolan sıvının yerine konmasıyla ADH salgılanması da baskılanacağından, fazla suyun böbreklerden atılması da kolaylaşır.

Ani gelişen (48 saatten daha kısa sürede) semptomatik hiponatremide hipertonik salin infüzyonu yapmak gerekir. Bu tip durumlara genellikle aşırı performans gösteren atletler (örneğin maratoncular, triatloncular), psikiyatrik nitelikte primer polidipsi hastaları, ekstazi (MDMA) kullananlar ve cerrahi müdahale sonrası uygunsuz ADH salgılanması olanlar gibi kronik zeminde bir hiponatremi öyküsü bulunmayanlarda rastlanır. Serum sodyum konsantrasyonunun 120 mEq/L'nin altına düştüğü ve beyin ödemine sekonder herniasyona kadar varan ciddi nörolojik semptomlarla seyreden bu tip hastalarda %3'lük hipertonik salin 100 ml hacimde i.v. bolus şeklinde verilebilir. Bu müdahale ile serum sodyum konsantrasyonu bolus injeksiyon başına 2-3 mEq/L artırılabilir (Sterns ve diğ., 2009). Amaç, beyin ödemini geriletmek olduğundan bolus injeksiyon sayısına hastanın semptomları izlenerek karar verilmelidir. Sadece yorgunluk, başdönmesi gibi hafif semptomlarla seyreden hastalarda elektrolit değerlerini izleyerek, yavaş hipertonik (%3) salin infüzyonu yapılması yeterli olur. Bu hastalarda natremi, miyelinoliz riskine karşı, günde en fazla 10 mEq/L artırılacak şekilde ayarlanır.

Özellikle yaşlılarda, asemptomatik seyreden kronik hafif (120-129 mEq/L) hiponatremi durumlarında, natreminin düzeltilmesiyle zihinsel performansın arttığı görülmüştür (Renneboog, B., Musch, W., Vandemergel, X., Manto, M. U., & Decaux, G. (2006). Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. The American journal of medicine, 119(1), 71 e71-78). Uygunsuz ADH salgılanması ile giden bu tip durumlarda vazopresin V2 reseptör antagonisti tolvaptanın etkili olduğu bulunmuştur. Ancak, serum sodium konsantrasyonu 130 mEq/L'nin altında seyreden terminal sirotik ya da konjestif kalp yetmezlikli hastalarda bu tedavi stratejisinin fayda etmediği dikkate alınmalıdır (Schrier ve diğ., 2006).

Hiponatremi tedavisinde sodyum klorür eksikliğini telafi etmeye yönelik uygulamaya başlamadan önce hastadaki **sodyum açığı** yani eksikliği (defisiti) hesaplanabilir. Bunun için aşağıdaki formül kullanılır.

Sodyum eksikliği (mmol) = [İstenen serum sodyum düzeyi–serum sodyum düzeyi (mmol/L)] x Total vücut suyu (kg)

İstenen serum sodyum düzeyi, normal düzey olan 140 mmol/L olarak kabul edilebilir. Toplam vücut suyu erkekler için yağsız vücut ağırlığının %60'ı, kadınlar için %50'si olarak kabul edilir. Ancak, yenidoğanlarda daha fazla, yaşlılarda ise daha az olduğu dikkate alınmalıdır. Hiponatremi genellikle akut olarak meydana gelmediğinden eksikliğini yerine konulması, intravasküler aşırı hacim yüklenmesini, akciğer ödemini veya akut konjestif kalp yetmezliğini önlemek için duruma göre birkaç gün boyunca yapılabilir.

Hipernatremi ve tedavisi

Aşırı sodyum alımı ve aşırı su kaybı, eğer yeterince su alımı ile telafi edilemezse hipernatremiye neden olur. Normal kişiler, söz konusu durumlarda susayarak su içeceklerinden, hipernatremi gelişmez. Ancak yaşlılarda ve ADH yetmezliği olanlarda susama hissinin de azalmış olduğu unutulmamalıdır. Hipernatremi ile birlikte hipertonik dehidratasyon da oluşabilir; ancak suyun hücrelerden intravasküler mesafeye kayması nedeniyle dehidratasyon geç ortaya çıkar. Ağır hiperosmolalite gelişmişse hipertermi, deliryum ve koma görülebilir (Fukagawa ve diğ., 2007). Aşırı ekzersiz ile terleme ve solunumla, ishal halinde barsaktan, ya da glikozüriye bağlı böbreklerden su kaybı sonucu gelişen hipernatremide idrarın osmolalitesi yükselir, 400 mosm/kg'ın üstüne çıkabilir.

Hipernatremi serum sodyum konsantrasyonunun 145 mEq/L'nin üstüne çıkması olarak tanımlanır. Ancak hipernatreminin klinik yönden önemli belirtileri, natremi 160 mEq/L sınırının üstüne çıkmadan görülmez. Hipernatreminin ciddi belirtileri santral sinir sistemindeki interstisyel ve/veya intraselüler dehidratasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Bunlar arasında başlıca, susama, konfüzyon, halusinasyonlar, akut kilo kaybı, cilt turgorunun azalması, mukozaların kuruması, intrakranyal kanama ve koma bulunur. Beyin, hiponatremiye olduğu gibi hipernatremiye de duyarlıdır; her iki durum da nörolojik belirtilere yol açar. Hipernatremi ve buna eşlik eden dehidratasyon meydana geldiğinde, beyindeki nöronlar, koruyucu bir mekanizmayı çalıştırırlar ve idiojenik osmol'ler ve osmolit'ler denilen yeni intraselüler organik çözüntü maddeler üretmeye başlarlar. Sonuçta intraselüler osmolalite artırılır ve dehidratasyonun nöronlardan su kaybına neden olması minimal düzeye indirilir. Böylece, hızlı dehidratasyona bağlı serebral büzüşme sonucunda beyin damarlarının kafatası kemiklerinin iç yüzünden ayrılarak zedelenmesi engellenir. Hipertonik dehidratasyona (hipernatremiye) yol açan durumlar Tablo 49.3'te gösterilmiştir.

Hipernatreminin düzeltilmesine yönelik tedavi hipernatremi ile birlikte hipovolemi veya övolemi ya da hipervolemi bulunmasına göre değişir. Hipovolemik hipernatremide i.v. infüzyonla hipoosmotik sıvı verilir ve verilecek sıvı miktarı aşağıdaki formülle bulunan **su açığı (su defisiti)** değerine göre belirlenir:

Type equation here.Su açığı (L)= [(Serum [Na+] (mEq/L)/140)-1]xToplam vücut suyu (kg)

Hipernatremi durumunda ayrıca hipovolemi de olabileceğinden ağırlık hesabında %10'luk bir hata payı dikkate alınmalıdır. Su açığının hesaplanması hipernatremide kritik bir öneme sahiptir. Hastaların birçoğunda kayıp devam ettiğinden tedavi süresince kaybedilen miktar ve ter, solunum, gaita ve idrarla zorunlu olarak kaybedilen miktar da hesaplanmalıdır.

Bir günden daha uzun süren hipernatremi, kronik olarak kabul edilmelidir. Kronik hiponatremide olduğu gibi kronik hipernatremide de serum sodyum düzeyleri agresif bir tedavi ile hızla normal düzeye getirilmeye çalışılmaz. Yukarıda açıklanan mekanizmalarla beyin dokusu hipernatremiye karşı adaptasyon geliştirdiği için osmolalitenin aniden düşmesi beyin ödemine yol açabilir. Ne var ki, hipernatreminin hızlı düzeltilmesi, hiponatremi gibi miyelinolize yol açmadığından daha az tehlikelidir. Serum sodyum düzeyinde günde yaklaşık 10 mEq/L'lik bir azalma hedeflenmelidir. Toplam su açığı ve azaltılması gereken sodyum miktarı bilindiğinde, hedefe ulaşmak için günde kaç litre sıvı alınması gerektiği de hesaplanabilir.

Hipovolemi ağırsa yani su eksikliği fazlaysa %0.9 sodyum klorür solüsyonu kullanılır. Bu sıvı her ne kadar

TABLO 49.3

Hipertonik dehidratasyona (su eksikliğine bağlı hipernatremiye) yol açabilen başlıca durumlar

A. Yetersiz su alınması ile birlikte böbreklerden anormal derecede fazla su kaybolması (su kaybının yani su deplesyonunun sodyum kaybına göre fazla olması)
1. Diabetes insipidus: a) ADH yetmezliği, b) Nefrojenik (ADH'ye duyarsızlık),
2. Osmotik diürez: a) Mannitol ve diğer osmotik diüretiklerle tedavi. b) Aşırı glikozüri, c) Fazla protein, fakat az su alındığında oluşan üre diürezi,
3. Akut böbrek yetmezliğinin düzelme dönemi.
4. Hiperkalsemi
5. Hipokalemi
6. Tedavi edilmeyen ağır diabetes mellitus

B. Böbreklerin su tutma kapasitesinin normal, fakat su alımının yetersiz olduğu durumlar:
1. Terleme ve duyumsanmayan buharlaşma ile aşırı su kaybı (ekseriya bebekler ve komadaki veya dezoriyantasyon halindeki hastalar gibi içecek su sağlama olanağı bulunmayanlarda görülür).
2. Diyare (bazen)*
3. Devamlı kusma (bazen)*
4. Susama mekanizmasının bozulması
5. Aşırı terleme

C. Ağızdan aşırı miktarda sodyum klorür alınması veya ileri derecede hipertonik tuz solüsyonlarının parenteral infüzyonu (aşırı su ve tuz yüklenmesi) (ödemli)

* Olguların çoğunda izotonik veya hiponatremik dehidratasyon gelişir.

"fizyolojik" diye nitelenirse de hipernatremik plazmaya göre nispeten daha hipoozmotiktir (308 mosm/kg). Natremi yeterince azaltılamamışsa bunun ardından yarı yarıya daha hipoosmotik olan %0.45'lik sodyum klorür solüsyonu verilir. Su eksikliği hafifse doğrudan bu hipoosmotik solüsyon ve %5'lik glukoz solüsyonu uygulanır.

Övolemik hipernatremide ya ağızdan yeterli miktarda su vererek veya i.v. infüzyonla %5'lik glukoz solüsyonu verilerek Na^+ itrahı artırılır. Glomerüler filtrasyon hızı düşükse, tedaviye diüretik ilaç da eklenir. Bu takdirde diüretik tedavi böbrekten su kaybını artıracağı için ağızdan veya i.v. verilen sıvının miktarının artırılması gerekir. Dekstroz infüzyonu hiperglisemiye yol açabilir. Hiperglisemi de elektrolitten bağımsız su itrahını artıracağı için natremiyi düzeltmeyi geciktirebilir. Bu nedenle infüzyon hızı saatte 250-300 ml'yi geçmeyecek şekilde ayarlanmalıdır. Diabetik hastalarda hiperglisemi ciddi sorun yaratabileceğinden %5 yerine %2.5'luk dekstroz infüzyonu tercih edilir. Bunun için bire bir oranında dekstroz-salin infüzyonu aynı hattan gönderilebilir.

Hipervolemik hipernatremide, hipernatremi ve hipervolemiyi birlikte düşürmek için %5'lik dekstroz infüzyonu ile birlikte i.v. furosemid verilir. Bu uygulama zorlu diürez olarak da adlandırılır ve aşırı tuz yüklenmesine bağlı hipernatremide de faydalıdır.

Hipernatremisi olan hastaların çoğunda, özellikle ishal ve kusma ile seyreden olgularda, su açığının yanısıra hipokalemi de bulunur. Zorlu diürez gibi uygulamalarda kullanılan diüretikler de hipokalemiyi artırabilir. Tedavide serbest su gereksinimiyle birlikte potasyum takviyesi de düşünülmelidir.

Perioperatif ve postoperatif su ve tuz retansiyonu

Cerrahi girişimin ve ona eşlik eden anestezinin yaptığı stres ve benzer bir durum olan travma; nöroendokrin adaptif değişmelere yol açar (vazopresin, katekolamin, renin, anjiotensin, aldosteron, ACTH, kortizol, büyüme hormonu ve prolaktin salgılanmasında artma, sempatik hiperaktivite ve insulin salgılanmasında azalma gibi) (Sweny, 1991). Bu değişiklikler perioperatif ve postoperatif su ve tuz retansiyonuna ve oligüriye yol açar; bu durum tek sözcükle peri **operatif retansiyon** diye de adlandırılabilir.

Postoperatif idrar retansiyonu ve oligüriye karşı %0.9'luk salin, %5'lik glukoz veya glukoz-salin karışımına tercih edilir. Karışım halinde veya tek başına glukoz içeren solüsyon verilmesi, esas olarak su (ve enerji) yükleme demektir; büzülmüş ekstraselüler sıvıyı pek genişletemez, rutin olarak dikkatsizce kullanılırsa tehlikeli olabilir ve **ağır postoperatif hiponatremi** gelişmesinin başlıca sorumlusudur. Glukoz solüsyonları, eğer su kaybı terlemeye (ateşli postoperatif hastalar gibi) ve buharlaşmaya bağlıysa tercih edilebilirler.

Basit bir cerrahi girişim sırasında erişkin bir hastanın sıvı kaybı (sekestrasyon dahil), eğer replasman yapılmamışsa, 1 litre kadardır; büyük girişimlerde ise kayıp çok daha fazla olur. Perioperatif kaybı kestirirken, preoperatif kayıp da dikkate alınmalıdır. Replasman mümkün olduğu kadar erken yapılmalıdır ki nöroendokrin adaptif mekanizmaların harekete geçirilmesi minimum düzeyde tutulsun. Kaybolan sıvının türüne ve miktarına göre, perioperatif fizyolojik salin gereksinimi 0.5–3 litre kadardır. Böyle bir uygulama ile postoperatif oligüri tümüyle önlenmez, fakat yeterli bir replasman yapılmışsa, oligürinin postoperatif akut böbrek yetmezliğine dönüşmesi önlenir ve önlenmelidir. Plazma hacmini genişletmek için kolloid solüsyon verilmesi; verilen sıvının sirozlularda peritondaki asside kaçması gibi özel durumlar hariç tavsiye edilmez; bu tür solüsyonun akciğerde interstisyel sıvıyı artırma ve akut respiratuvar distres sendromuna eğilim yapma sakıncası vardır. Ameliyat sırasında olan kan kaybının düzeltilmesi doğaldır ki kan transfüzyonu ile yapılır.

NATREMİDEKİ BOZUKLUKLARIN VE DEHİDRATASYONUN DÜZELTİLMESİNDE KULLANILAN SIVILAR

1. % 0.9'luk sodyum klorür solüsyonu (salin): 154 mEq/L sodyum ve 154 mEq/L klorür içerir.*

Fizyolojik serum veya fizyolojik salin diye adlandırılırsa da gerçekte fizyolojik bir sıvı değildir. Na^+ ve Cl^- içeriği plazmamnkinin epey üstündedir; fakat ekstraselüler sıvı ve alyuvarlar ile izoosmotiktir. Plazma, litresi başına yaklaşık 140 mEq Na^+ ve 100 mEq Cl^- içerir. Fazla miktarda ve uzun süre fizyolojik salin verilirse **hiperkloremi** ve buna bağlı **asidoz** gelişir. Böyle durumlarda asidozu önlemek için fizyolojik serumun, **hacminin yarısı kadar 1/6 molar laktat solüsyonu ile karıştırılarak** verilmesi tavsiye edilir.

İzotonik dehidratasyon hallerinin tedavisi için, özellikle Ca^{2+} ve K^+ gibi spesifik iyonların eksikliğinden veya asid–baz dengesinin bozukluğundan şüphe edilmeyen olgularda, tercih edilir.

2. % 5'lik dekstroz solüsyonu: Hipertonik dehidratasyon hallerinde, özellikle ağız yolundan su alamayan (komada olduğu gibi) hastalarda, kullanılır. Dekstroz (glukoz) vücutta metabolize edilip kaybolur ve serbest kalan su, ekstraselüler ve intraselüler sıvı kompartmanındaki eksikliği tamamlar. Primer su eksikliğinde, eksikliğin derecesine göre 3 litre veya daha fazla vermek gerekebilir.

3. % 3 veya 5'lik sodyum klorür solüsyonu: Hipertonik bir solüsyon olduğundan hipotonik tipteki dehidratasyon hallerinde kullanılır.

4. Dengeli solüsyonlar: Dengeli solüsyonlar, vücut sıvılarının elektrolit bileşimini taklit edecek şekilde, sodyum klorüre ilave olarak diğer elektrolitleri de içeren solüsyonlardır:

Ringer solüsyonu: Sodyum klorür'e ilave olarak "fizyolojik" konsantrasyonlarda K^+ ve Ca^{2+} içerir. Bir litre solüsyonda:

* Bir ekivalan (1000 mEq), atom veya molekül ağırlığının valansa bölünmesiyle bulunur. % mg olarak konsantrasyon değerini mEq/L olarak konsantrasyon değerine çevirmek için şu formül kullanılır:

$$mEq/L = \frac{\%\ mg \times 10 \times valans}{atom\ ağırlığı}$$ (burada % mg = mg / 100 ml'dir.)

8.6 g sodyum klorür (145 mEq Na^+ ve Cl^-)

0.3 g potasyum klorür (4 mEq K^+ ve Cl^-)

0.33 g kalsiyum klorür (6 mEq Ca^{2+} ve Cl^-) bulunur.

Ringer solüsyonu her ne kadar elektriksel bakımdan nötr ise de vücut sıvılarındakinden daha yüksek konsantrasyonda klorür içerdiği için vücutta hafif asidleştirici etkisi vardır.

Laktatlı Ringer solüsyonu: Normal Ringer solüsyonunun yukarda belirtilen hafif asidleştirici etkisini düzeltmek için, sodyum laktat ilave edilmiş şeklidir. Bileşimi aşağıdaki gibidir (litrede):

6.0 g sodyum klorür (103 mEq Na^+ ve Cl^-)

0.3 g potasyum klorür (4 mEq K^+ ve Cl^-)

0.2 g $CaCl_2$. H_2O (2.7 mEq Ca^{2+} ve Cl^-)

3.1 g sodyum laktat (27.7 mEq Na^+ ve laktat$^-$)

Asidoz ve hipokalemi ile birlikte olan şiddetli diyare olgularında (kolera ve basilli dizanteri gibi) ve diğer asidoz + hipokalemi durumlarında kullanılabilir. Piyasadaki müstahzarlarına % 5 (litrede 50 g) dekstroz katılmıştır.

İsolyte ve benzerleri: Magnezyum klorür ve kalevileştirici olarak sodyum sitrat ile **sodyum asetat** içeren **modifiye Ringer solüsyonu**dur. Bileşimi aşağıda belirtildiği gibidir (litrede):

5.0 g sodyum klorür (85 mEq Na^+ ve Cl^-)

0.75 g potasyum klorür (10 mEq K^+ ve Cl^-)

0.35 g kalsiyum klorür (5 mEq Ca^{2+} ve Cl^-)

0.31 g magnezyum klorür (3 mEq Mg^{2+} ve Cl^-)

6.4 g sodyum asetat (47 mEq Na^+ ve asetat$^-$)

0.75 g sodyum sitrat (8 mEq Na^+ ve sitrat$^-$)

5. Dekstroz ve sodyum klorür solüsyonu: Dehidratasyon tedavisi için kullanılmak üzere, dekstrozun, 0.9'luk sodyum klorür solüsyonu içindeki % 5'lik solüsyonu da yapılmıştır. Bu solüsyon alyuvarlarla izotonik değildir. Fakat vücutta dekstroz metabolize olup kaybolacağından ekstraselüler sıvı kompartmanı üzerindeki etkisi % 0.9'luk sodyum klorür solüsyonununki gibidir ve içindeki dekstrozdan dolayı besleyici değeri vardır. İntravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

Diğer bir dekstroz ve sodyum klorür solüsyonu, doğrudan doğruya izotoniktir; % 4 dekstroz ve % 0.18 sodyum klorür (30 mEq/litre Na^+ ve Cl^-) içerir. Dehidratasyon tedavisinde i.v. infüzyonla kullanılır. Müstahzarı pazarlanmamıştır; DSÖ'nün temel ilaçlar listesine dahil edilmiştir.

6. Oral rehidratasyon sıvıları: Esas olarak, bebeklerde akut diyareye bağlı dehidratasyon halinde kullanılmak üzere çıkarılmış dengeli solüsyonlardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)nün ve UNICEF'in tavsiye ettiği formül aşağıdaki bileşimdedir (g/L).

Madde	g/L	mmol/L olarak içerdiği iyonlar ve glukoz	
NaCl	3.5	Na^+	90
$NaHCO_3$	2.5	K^+	20
KCl	1.5	HCO_3^-	30
Glukoz	20	Cl^-	80
		Glukoz	100

Bu formül belirtilen tuzların ve glukozun, verilmesi öngörülen sıvı hacmine uyan miktarlarının, içme suyunda çözülmesi ile hazırlanır. Bazı modifikasyonları da yapılmıştır; bunlardan birine göre potasyum klorür % 50 artırılarak 2.25 g/L miktarında konulur; bunun hiperkalemi yapma potansiyeli vardır. Diğer modifikasyonları 102. Konuda belirtilmiştir. Kusma nedeniyle ağızdan sıvı alamayan bebeklerde oral solüsyon yerine uygun bir i.v. rehidratasyon solüsyonu ile tedavi yapılır.

HİPERHİDRATASYON DURUMLARI

Dehidratasyonun aksi **hiperhidratasyondur.** Ekstraselüler sıvı hacminin artması ile karakterizedir. Primer hiperhidratasyon (su zehirlenmesi), aşırı antidiüretik hormon verilmesi ya da vücutta aşırı veya uygunsuz salıverilmesi hallerinde görülür. Bu, hipotonik (hiponatremik) hiperhidratasyondur. Tedavi için su alınması kısıtlanır. Akut serebral belirtiler ortaya çıktığında 50–150 ml % 5'lik sodyum klorür solüsyonu i.v. verilir. Hiperhidratasyonun izotonik şekli kardiyak, hepatik ve bazı renal ödem olgularında görülür. Ödemli hastalıklarda hipotonik hiperhidratasyon da gelişebilir. Hiperhidratasyonun hipertonik (hipernatremik) şekli seyrek görülen bir durumdur; ağızdan aşırı miktarda tuz veya i.v. aşırı miktarda hipertonik tuz solüsyonu alınması sonucu ortaya çıkar. Hiperhidratasyonun ilaçla tedavisi, diüretik ilaçlarla yapılır.

ÖZGÜL İYONLARIN DÜZEYİNİN DEĞİŞMESİ HALLERİNDE KULLANILAN SOLÜSYONLAR

Potasyum eksikliği ve tedavisinde kullanılan solüsyonlar

Potasyum intraselüler sıvıda yüksek, ekstraselüler sıvıda ise düşük konsantrasyonda bulunan bir iyondur. Hücre ve doku içindeki potasyum deposunda değişme, plazma potasyum düzeyinde belirgin bir değişiklik olmadan da meydana gelebilir. İntravasküler mesafedeki potasyum, vücuttaki total miktarın sadece % 0.4'ünü teşkil eder. Serum potasyum düzeyi düşmeye başlamadan önce, intrasellüler potasyum deposu genellikle birkaç yüz mEq eksilmiştir.

Potasyumun hücreden dışarı çıkması sodyum iyonunun içeri girmesi olayına kenetli olarak aktif transportla oluşur. Ekstraselüler sıvıda **hidrojen iyonu konsantrasyonu arttığında (asidozda),** potasyumun hücreden dışarı çıkması fazlalaşır. Bundan dolayı asidoz ile birlikte (kronik böbrek yetmezliğinde olduğu gibi), genellikle **hiperkalemi** oluşur. Bunun aksi de doğrudur; nitekim sodyum bikarbonat veya laktat verildiğinde alkalozla birlikte **hipokalemi** olur. Ayrıca vücutta potasyum deplesyonu yapan durumlar; hücrelere, **kaybolan K^+ yerine H^+ girmesi** nedeniyle metabolik alkaloz yaparlar.

Hücre metabolizması da ekstraselüler sıvının potasyum düzeyini etkiler. Glikojenoliz (diyabet ketoasidozunda başlangıç döneminden sonra olduğu gibi), potasyumun hücreden dışarı çıkmasını artırır ve kalemiyi yükseltir. Glukoz ve insülin aynı zamanda verildiğinde, glukoz karaciğer ve kas hücresinde glikojen halinde toplanırken onunla birlikte potasyum iyonu da ekstraselüler sıvıdan hücre

içine çekilir; kalemide azalma olur. On gram glikojen oluşumuna, aşağı yukarı 3 mEq potasyumun hücre içine girmesi eşlik eder. Protein sentezinde de benzer bir durum görülür. Şöyle ki protein sentezi sırasında bir gram protein azotuna karşılık 3 mEq potasyum hücre içine girer. Bu nedenlerle intravenöz besleme sırasında potasyum gereksinimi artar.

Vücut **potasyum dengesinin ayarlanmasında** en önemli rolü böbrekler oynar. Böbreklerden idrar içinde günde aşağı yukarı 50 mEq potasyum atılır. Plazmadaki potasyumun tümü glomerüllerden filtre olur. Ültrafiltrattaki potasyum proksimal tübüllerde tamamen veya tama yakın derecede reabsorbe edilir. Potasyumun kandan uzaklaştırılması, esas itibariyle distal tübüllerden ve toplayıcı tübüllerden **salgılanma** suretiyle olmaktadır. Bu olay kısmen **aldosteron**'un kontrolu altındadır. Potasyumun bu tübül segmentlerinden lumene salgılanması, H^+ salgılanması ile birlikte ve lumendeki Na^+ ile değiş–tokuş suretiyle olur (bkz. 48. Konu). Bu nedenle K^+ ve H^+ salgılanmak üzere birbirleriyle yarışırlar ve bundan dolayı **potasyum dengesi ile asid–baz dengesi arasında bir etkileşme vardır.** Şöyle ki: (i) Alkalozda K^+ itrahı artar ve proton tasarruf edilir. (ii) Hipokalemi, kendi başına alkaloza yol açabilir; çünkü tübüllerden H^+ kaybını artırır ve ayrıca, yukarıda belirtildiği gibi, hücre içine H^+ kaçışını artırır. (iii) Metabolik asidozda ve geç olarak respiratuvar asidozda böbrekte yukardakinin tersi olur yani H^+ kaybı artar ve buna karşılık K^+ retansiyonu olur.

Böbreklerden potasyum itrahı; nefronun potasyum salgılayan kısmının proksimalindeki bölümlerinde Na^+ reabsorpsiyonunun azalması (tiazid veya furosemid alanlarda olduğu gibi) veya kişinin aşırı sodyum alması sonucu artar (bkz. 48. Konu). Çünkü potasyum salgılayan segmente aşırı Na^+ yüklenmesi değiş–tokuşu hızlandırır. Bu nedenle uzun süreli veya masif miktarda i.v. izotonik potasyumsuz sıvı verilmesi de potasyum gereksinimini artırır.

Aşırı düşük sodyum diyetinde olan kimselerde olduğu gibi toplayıcı tübüle erişen filtrattaki sodyum miktarı çok azalırsa veya kaybolursa aldosteron salgılanmasının refleks olarak artmasına karşın, potasyum yeterince salgılanamaz ve potasyum retansiyonu olabilir. Yiyeceklerde alınan potasyum azaltıldığında, böbrek bu duruma çabuk adapte olamaz ve normalde günlük itrah edilen miktardaki kadar potasyumu (özellikle aldosteronizm hallerinde) günlerce itrah etmekte devam eder.

Serum potasyum konsantrasyonunun normal sınırları 3.5–5.5 mEq/L olarak kabul edilir. Serumdaki konsantrasyon **3.5** mEq/L'den azsa **hipokalemi ve 5.5** mEq/L'den (plazma konsantrasyonu 5.0 mEq/L'den) fazla ise **hiperkalemi** mevcuttur.

Hipokalemi: Genellikle beslenme güçlüklerinde olduğu gibi, ağızdan alışın azaldığı veya böbreklerden ya da gastrointestinal kanaldan kaybın arttığı **aşağıdaki durumlarda ortaya çıkar: (i) Potasyum alımının azalması:** Potasyumsuz parenteral sıvılarla uzun süreli veya masif replasman yapılması, vücuttan bir miktar potasyumun (günde 20 mEq veya daha fazla) kaçınılmaz olarak atılmaya devam etmesi nedeniyle hipokalemi yapar. Yaşlılar ve alkoliklerde diyetle potasyum alımı azaldığından, bunlarda hipokalemi gelişebilir. **(ii) Gastrointestinal kanaldan kaybın artması:** Uzun süren ve/veya şiddetli ishal barsaktan kaybı artırarak hipokalemi yapabilir. **(iii)-Alkaloza yol açan çeşitli durumlar:** Pilor stenozu ve uzun süren kusmaya neden olan diğer durumlarda mide hidroklorik asidinin uzun süreli kaybı metabolik alkaloza neden olur. Metabolik alkaloz hücre içine K+ girişini artırarak ve böbrekten K+ kaybını artırarak hipokalemi yapar. Aynı durum respiratuvar alkalozda da meydana gelir. Barsak suyu potasyum iyonundan zengin olduğundan (ince barsak salgısında 5–20 mEq/L ve kalın barsak salgısında 30–40 mEq/L), ağır ve/veya kronik ishaller ve kronik olarak laksatif ilaç kullanılması (laksatif ilaç kötüye kullanımı) da hipokalemiye neden olur. Ayrıca uzun süren ishal, ekstraselüler sıvı kompartımanını büzmesi ve buna bağlı olarak **ikincil** (sekonder) **aldosteronizm** oluşturması nedeniyle, böbrekten ve hatta kalın barsak mukozasından K+ kaybını artırdığı için de hipokalemiye yol açar. **(iv) Renin–anjiotensin–aldosteron** etkinliğinin artması sonucu böbrekten potasyum kaybının artması: Dolaşan kan hacminin ve ekstraselüler sıvının azalmasına yol açan durumlar (güçlü diüretiklerle yoğun diüretik tedavisi ve ağızdan diyetle alınan sodyumun 75 mmol/gün'ün altına düşecek şekilde azalması gibi durumlar) böbrekte renin salgılanmasını artırıp aldosteron düzeyini yükseltir. Bu da böbrekten K+ kaybını artırır; bu nedenle **düşük sodyum diyeti sırasında** günlük sodyum alımı 75–100 mEq arasında tutulmalıdır. Aynı durum vücutta aldosteron salgısını artıran hastalıklarda da (primer aldosteronizm, Cushing hastalığı ve karaciğer sirozu gibi) görülür. Ayrıca glukokortikoid ve özellikle mineralokortikoid ilaçlar gibi aldosteron–benzeri etkinlik gösteren ilaçlarla tedavi de aynı mekanizma ile hipokalemi oluşturabilir. İlginç olarak meyan kökü ekstresi, içerdiği glisirizinik asidin endojen kortikosteroid etkinliğini artırması nedeniyle, uzun süreli kullanımda hipokalemi oluşturabilir. **(v) Diüretik ilaçlarla ve diğer bazı ilaçlarla tedavi sırasında** bu ilaçların direkt renal etkileri sonucu böbrekten potasyum kaybının artırılması: Tiazidler, furosemid ve bumetanid gibi orta veya yüksek güçlü diüretik ilaçlar, yukarıda belirtildiği gibi, aldosteron salgılanmasını artırmalarına ilave olarak distal tübül ve toplayıcı kanallar üzerindeki etkileriyle de hipokalemiye yol açarlar. Günde 50 mg veya daha yüksek dozda uzun süre hidroklorotiazid alan hastaların % 20–30'unda 3.0–3.5 mEq/L düzeyinde bir hipokalemi oluştuğu bildirilmiştir (Knochel, 1984); bu hastaların yaklaşık % 5'inde kalemi 3.0 mEq/L'nin altında bulunmuştur. Tiazid–benzeri bir diüretik olan klortalidonu günde 50 mg dozunda uzun süre alan hastaların yaklaşık yarısında, kalemi 3.0–3.5 mEq/L aralığına iner. Diüretik olmayan bazı ilaçlar da (amfoterisin B ve karbenisilin gibi) hipokalemiye neden olabilirler. **(vi) Hiponatremiye bağlı** sekonder hipokalemi: Hiponatremi durumunda nefronlarda, sodyumu vücutta tutmaya yönelik reabsorpsiyon mekanizmaları aşırı etkinlik haline sokulur; bu durumda sodyumla değiş-tokuş sonucu potasyum ve hidrojen iyonlarının lumene salgılanması artar. Reabsorbe edilen her bir 3 mEq sodyum için 2 mEq potasyum ve 1 mEq hidrojen vücuttan kaybolur. Sözkonusu değiştokuşun artırılması renal karbonik anhidrazın etkinliğinin artırılmasına bağlıdır. Sonuçta

bikarbonat vücutta tutulur, klorür kaybı artar ve alkaloz gelişir. **(vii)** Ayrıca hipokalemi, total vücut potasyum miktarında deplesyon olmaksızın **K+'un ekstraselüler mesafeden intraselüler mesafeye translokasyonu nedeniyle** meydana gelebilir. Bu olay asid–baz bozuklukları sırasında ortaya çıkabilir.

Hipokalemi belirtileri: Potasyum, aksiyon potansiyeli oluşumunda önemli rol oynayan bir iyon olduğu için, eksikliğinde iskelet kası, kalp kası ve diğer kardiyak hücreler ve düz kaslar gibi eksitabl hücrelerin çalışması bozulur. Ekstraselüler potasyumun azalması, intraselüler-ekstraselüler potasyum oranını büyütür. Bu da hücrenin daha hiperpolarize olmasına yol açar, uyarılabilirliğini azaltır. Sonuçta kas kontraktilitesi zayıflar, çizgili kaslarda güçsüzlük yani "malez" gelişir. Hipokalemi ileri derecede ise gevşek paraliziye, tendon reflekslerinin kaybına ve paralitik ileusa yol açar. Ekzersiz sırasında iskelet kasından salıverilen potasyum vazodilatasyona sebep olarak lokal kan akımının artmasını sağlar; hipokalemi durumunda salıverilen potasyum azalacağından vazodilatasyon olmaz ve doku perfüzyonu yetersiz kalır. Bunun sonucunda miyopati ve ileri evrede rabdomyoliz meydana gelir.

Hipokalemiden en fazla etkilenen organlardan biri kalptir. Bu durum, myokard ve diğer kalp hücrelerinde istirahat membran potansiyelini düşürür (daha az negatif duruma getirir). Kalbin hiperpolarizasyonunu yavaşlatır ve aksiyon potansiyeli süresi ile refrakter periyodu uzatır. İletimi yavaşlatabilir; böylece "re–entry"ye zemin hazırlar. Otomatisiteyi artırır ve eksitabiliteyi azaltır. Serum düzeyi 3.0 mEq/L'nin altına indiğinde; hipokalemiye bağlı, acil durum yaratan aritmiler ortaya çıkar. Yukarıda belirtilen temel kardiyak etkileri nedeniyle hipokalemi, derecesine–bağımlı EKG değişiklikleri de yapar. Hipokaleminin yan tesirleri ve yarattığı klinik sorunlar Tablo 49.4'te özetlenmiştir.

Hipokaleminin tedavisi: Hipokalemi tedavisinde ilk önlem, mümkünse, ona yol açan primer durumun düzeltilmesidir. Ondan sonra potasyum solüsyonları ile tedaviye geçilir. Diyareye bağlı hipokalemi oral rehidratasyon sıvıları ile önlenebilir.

Hipokalemi durumunda plazmadaki potasyum eksikliğine hemen hemen daima **intraselüler potasyum deposundaki eksiklik** eşlik eder. Depodaki eksikliği giderebilmek için görece fazla miktarda potasyuma gerek vardır. Serum potasyum düzeyinde 0.3 mEq/L'lik bir düşüş, vücut potasyum depolarında kabaca 100 mEq'lık bir azalmaya karşılık gelir. Dışarıdan verilen potasyum, intraselüler kompartmana yavaş girdiği için **potasyumun veriliş hızı** önemlidir; hızlı verme plazmada geçici fakat tehlikeli olabilen hiperkalemiye neden olabilir. Bu nedenle aşağıda belirtildiği gibi, potasyum, hiperkalemi yapmayacak kadar yavaş bir hızda verilmelidir.

Potasyum tuzları i.v. infüzyonla veya ağızdan verilebilir. Oral tedavi tercih edilir. Ancak, kalp hastalığı olanlarda, yaşlılarda ve hızlı gelişen ciddi hipokalemide tedavi hızlı şekilde başlatılmalı ve hasta iyi monitorize edilmelidir. İntravenöz infüzyonla K+'un veriliş hızı, akut dijital intoksikasyonu hariç, 10 mEq/saat'i geçmemelidir. Ayrıca periferik venlere bundan daha hızlı potasyum verilmesi injeksiyon yerinde dayanılmaz derecede ağrıya ve flebite neden olabilir. Uygulama genellikle potasyum tuzunu, % 5'lik dekstroz solüsyonu içinde dilüe etmek suretiyle yapılır. Solüsyon litrede 10 mEq'den fazla K+ içermemelidir. Uygulama, EKG ve serum K+ düzeyi periyodik olarak izlenmek suretiyle ve düzey 3.8–4.0 mEq/L'ye çıkana kadar sürdürülür.

Hipokalemi eğer hiponatremiye bağlı ise, tabloya hemen hemen daima alkaloz eşlik eder. Bu durumda, mutlaka altta yatan hiponatremi ve alkaloz da düzeltilmelidir. Replasman için, alkalozu düzeltici etkisi nedeniyle potasyum klorür tuzu tercih edilir. Hipokalemiye bazen hipofosfatemi de eşlik edebilir. Bu durumda tedavide fosfat tuzu tercih edilmelidir. Asidozla giden hipokalemide de bikarbonat ya da laktat tuzları tercih sebebidir. Magnezyum eksikliği sodyum-potasyum ATPaz'ı durdurarak hücreden potasyum kaçışına sebep olur. Hipomagnezemi distal tübülden K+ salgılanmasını artırarak da hipokalemi yapabilir. Bu nedenle, magnezyum eksikliğinde potasyum düzeylerinin de izlenmesi gereklidir. Bu durumda, eğer magnezyum eksikliği düzeltilmezse hipokalemi de düzelmez.

Hafif olgularda (serum düzeyi 2.5 mEq/L'den fazla) oral yoldan potasyum klorür verilerek hipokalemi düzeltilebilir. Ancak, bir kerede 20 mEq'dan ve bir günde 80 mEq'dan fazla potasyum verilmemelidir; aksi takdirde kusma ve diğer gastrointestinal tahriş belirtileri sık olarak ortaya çıkar. Ayrıca potasyum klorür solüsyonunun tadının, solüsyona tatlandırıcı maddeler katılsa bile, kötü olması sorun oluşturabilir; enterik–kaplı tabletler ya da balmumu matriks içinde yavaş salımlı tabletler bu sakıncayı ortadan kaldırırsa da bu tabletlerin her birinin yaklaşık 7.7 mEq gibi düşük miktarda potasyum içermesi fazla miktarda replasman yapılacağı zaman pratik yönden zorluk yaratır. Potasyum klorür içeren oral preparat Türkiye'de pazarlanmamıştır, majistral reçete olarak eczanelerde toz ya da şurup olarak hazırlatılabilir. Türkiye'de halen, ağızdan potasyum sitrat tablet ve potasyum karbonat ve sitrat kombine tablet şeklinde müstahzarlar bulunmaktadır. Tablet şeklindeki katı potasyum preparatlarının önemli bir sakıncası, bazen barsak ülseri ve onun nedbeleşmesi sonucu barsak stenozu yapabilmeleridir. Bu nedenle solüsyon halinde kullanılmaları tavsiye edilir. Çeşitli meyveler ve meyve ve sebze suları da oldukça yüksek konsantrasyonda potasyum içerirler; domates suyu hariç diğerlerinin sodyum konsantrasyonları düşüktür. Portakal suyunun 100 ml'sinde 5–6 mEq ve bir muzda 15 mEq potasyum bulunur. Meyve suları potasyum klorürü suda çözmek için kullanılabilirler. Sofra tuzu olarak kullanılan bazı ürünlere, içeriğindeki sodyum miktarının azaltılması amacıyla potasyum klorür eklenmiştir. Böbrek yetmezlikli hastalar, hiperkalemi riski nedeniyle bu ürünlerden tüketmemelidir. Fazla miktarda potasyumun ağız yoluyla alınması karın krampı ve diyare yapabilir.

Potasyum eksikliğinin düzeltilmesi için aşağıdaki sıvılar kullanılır:

1. Potasyum klorür solüsyonları: İzotonik potasyum klorür solüsyonu % 1.14'lüktür. Acil durumlarda 5

TABLO 49.4
Potasyum eksikliğinin yol açtığı klinik sorunlar

I. Kardiyovasküler sistem:
1. Atrial ve ventriküler aritmiler: Re-entry olayları, iletimin yavaşlaması, ventriküler "escape" ritmleri, 2. Dijital toksisitesinin artması, 3. Myokard infarktusundan sonra komplikasyon riskinin artması: Ventriküler taşikardi veya fibrilasyon ve iskemi olasılığının artması. 4. Ortostatik hipotansiyon: Postüral değişikliklerin yaptığı refleks kalp uyarılmasının azalması, katekolaminlere ve anjiotensine presör yanıtın azalması.

II. İskelet kası:
1. Miyalji, 2. Güçsüzlük, 3. Kramplar (ekzersiz sırasında belirginleşir). 4. Felç, 5. Akatizi, 6. Rabdomyoliz ve myoglobinüri, 7. Serumda kasla ilişkili enzim düzeyinin (kreatin kinaz, AST, aldolaz) yükselmesi.

III. Düz kas:
1. Hipodinamik ileus. 2. Üreter peristaltizminin azalması

IV. Metabolizma:
1. Karbonhidrat metabolizmasında bozukluk: Kas glikojen içeriğinin ve sentezinin azalması, gizli diyabetin meydana çıkması, diyabetli hastada glukoza dayanıksızlığın (intoleransın) artması, hiperglisemi sırasında refleks insulin salıverilmesinin azalması, 2. Hiperkalsemi ve hipomagnezemi, 3. Hiperlipidemi, 4. Aklorhidri, 5. İmpotens. 6. Böbrekteki hiperamoniemi sonucu terminal karaciğer hastalarında hepatik ensefalopati ve koma

V. Böbrekler:
1. İdrarın konsantre edilme kabiliyetinin bozulması (nefrojenik diabetes insipidus) 2. Amonyak üretiminin artması (protein sentezinde azalma ve negatif azot dengesi) 3. Bikarbonat reabsorbsiyonunun artması 4. Sodyum reabsorbsiyonunda bozulma 5. Hipokalemik nefropati (piyelonefrit riskinin artması) 6. Renal hipertansiyon (piyelonefrite ikincil)

ml/dakika hızını geçmemek koşuluyla yavaş intravenöz injekte edilebilir. Potasyum klorür'ün % 5'lik glukoz solüsyonu içindeki % 0.2 veya % 0.3'lük solüsyonu da sık kullanılır. Ayrıca 1 litrelik başka bir solüsyona potasyum klorür katmak için kullanılan ve % 15 oranında potasyum klorür içeren 10 ve 20 ml'lik ampulleri de vardır; bunlar hafif asidik solüsyonlardır.

2. Potasyum fosfat solüsyonu: 20 ml'de 60 mEq potasyum içeren ve mono ve dibazik potasyum fosfat karışımı ile hazırlanmış ampul halinde bulunur. 100 ml % 5'lik dekstroz solüsyonu içine ilave edilerek kullanılır. Tamponlayıcı etkisi de vardır. Asidoz hallerinde tercih edilir Şişe içinde 5 kısım dibazik ve 1 kısım monobazik potasyum karışımından steril olarak toz halinde 2.5 g içeren preparatlar da kullanılabilir.

3. Potasyum asetat: 20 ml'de 40 mEq potasyum içeren ampul halinde bulunur. 1000 ml % 5'lik dekstroz içine ilave edilerek kullanılır. Bu solüsyon, fosfat ve klorür retansiyonu olan asidoz hallerinde tercih edilir.

4. Darrow solüsyonu: Dengeli bir potasyum solüsyonudur. Bir litresinde:

2.7 g potasyum klorür (35 mEq K+ ve Cl–)

4.0 g sodyum klorür (60 mEq Na+ ve Cl–)

5.9 g sodyum laktat (53 mEq Na+ ve laktat–) bulunur. Darrow solüsyonu intravenöz yoldan verilir. Potasyum kaybı ile metabolik asidozun bir arada bulunduğu, bebeklerin diyaresinde tercih edilir. Ringer ve laktatlı Ringer solüsyonları litrede ancak 4 mEq kadar potasyum içerdiklerinden hipokalemi tedavisinde kullanılmazlar.

Hiperkalemi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar

Böbreğin, potasyum düzeyini düzenleyici etkinliği nedeniyle, böbrek fonksiyonu normal olan kimselerde belirgin bir hiperkalemi meydana gelme olasılığı düşüktür. Öte yandan, plazma potasyum düzeyini yükselten etkenler, oligürik veya anürik böbrek yetmezliği hastalarında kolayca hiperkalemi yapabilirler.

Hiperkalemi, sadece total vücut potasyumunun yükseldiği durumlarda değil, fakat bazen onun normal, hatta düşük olduğu durumlarda da meydana gelir. Hiperkalemi bakımından ve onun kalp ve nöromüsküler fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri bakımından önemli olan, erişkinde ortalama 14 litrelik ekstraselüler sıvı kompartmanı içindeki potasyumdur; bunun miktarı 63 mEq (= 4.5 mEq/Lx14 L)'dır ve büyük kısmı hücre içinde olan total potasyumun çok ufak bir kısmını teşkil eder. Ayrıca, ekstraselüler potasyumun yenilenme hızı, intraselüler kompartmanınkine göre çok yüksektir.

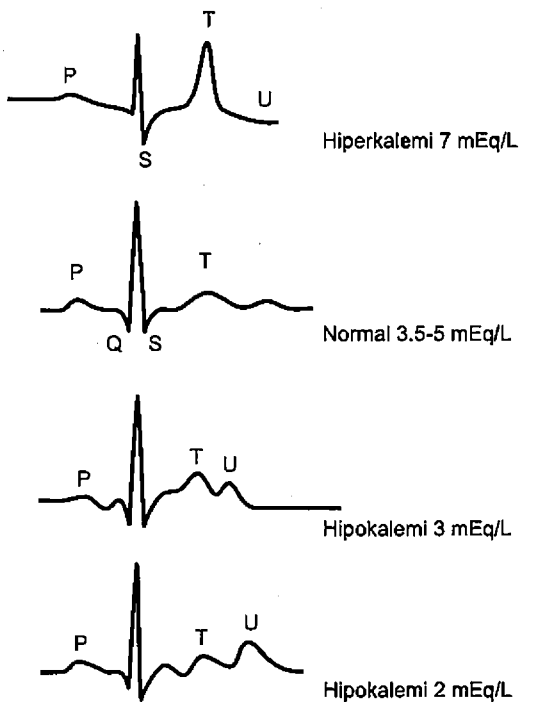
Hiperkalemiye yol açan başlıca durumlar şunlardır: (i) Oligürili akut veya kronik böbrek yetmezliğinde olduğu gibi böbreklerden potasyum itrahının azalması. (ii) Doku yıkımına neden olan travma ("crush injury") ve hastalık hallerinde (hemoliz, yanık, büyük cerrahi girişimler ve ağır infeksiyonlar gibi) zedelenen dokulardan veya eritrositlerden fazla miktarda potasyumun ekstraselüler sıvı kompartmanına salıverilmesi (bu durumlarda yapılacak cerrahi girişim sırasında kaş gevşetici olarak süksinilkolin kullanılması hiperkalemiyi daha da artırır). (iii) Asidoz. (iv)Adrenal korteks yetmezliği ve hipoaldosteronizm. (v) Potasyum dengesini değiştiren ilaçlar (potasyum tutucu diüretikler, replasman için aşırı potasyum tuzu verilmesi, anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri, süksinilkolin). Sodyum-potasyum ATPaz inhibitörü digoksin de potasyumun hücre içine girişini engeller. Digoksin zehirlenmesinde, potasyumun kompartmanlar arası geçişi bozulduğundan hiperkalemi görülür. Hipertonik solüsyonların (glukoz, mannitol, immünglobülin ya da salin gibi) infüzyonu, hücre içindeki suyu ekstraselüler mesafeye çekerken yanında bir miktar potasyumu da sürükleyeceğinden hiperkalemi ile sonuçlanabilir. (vi) Depolanmış kanla masif transfüzyon yapılması.

Hiperkalemi **kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemleri bozar.** Başlıca **semptom ve işaretleri şunlardır:** kaslarda güçsüzlük, paresteziler, gevşek paralizi, gastrointestinal hipermotilite ve EKG bozuklukları (T dalgasının yükselip sivrilmesi, ST segmentinin düşmesi, P dalgasının kaybolması ve QRS kompleksinin genişlemesi gibi) (Şekil 49.1). Serum potasyum düzeyi 6 mEq/L'yi geçtiği takdirde hemen kalp bloku ve tehlikeli aritmiler ortaya çıkabilir. T'ler düzleşir ve diyastolik kalp durması olabilir.

Hiperkalemi tedavisi için vakit geçirmeden plazma potasyum düzeyini düşürmek üzere aşağıdaki solüsyonlar uygulanır, mümkünse primer neden düzeltilir ve eğer dışardan potasyum veriliyorsa kesilir. En başta yapılması gereken uygulama, EKG izlenerek i.v. kalsiyum solüsyonu verilmesi ve aşırı potasyumun myokard üzerindeki etkilerinin, diğer uygulamalarla kalemi düşürülene kadar geçici bir süre için baskılanmasıdır. Sonra insulinle birlikte glukoz infüzyonu yapılarak potasyum düzeyi düşürülür. Kalıcı bir düşme hemodiyalizle veya ağızdan katyon değiştirici reçine tedavisi ile sağlanır.

Hiperkalemi tedavisinde kullanılan ilaçlar:

1. Kalsiyum solüsyonu: Kalsiyum iyonu, hiperkaleminin kalp üzerindeki toksik tesirlerini hızlı bir şekilde antagonize eder. Bundan dolayı, hiperkalemi halinde, kalemiyi normale düşürmeye yönelik uygulamalara başlarken, bu önlemler etkisini gösterene kadar kalbi korumak veya aritmileri düzeltmek için, % 10'luk kalsiyum glükonat solüsyonundan 10 ml i.v. injeksiyonla verilir; bu hacim 1 g kalsiyum glükonata ve 4.6 mEq kalsiyuma eşdeğerdir. Kalsiyum glükonat veya kalsiyum klorür (13 mEq/gram) i.v. infüzyonla da verilebilir. Kalsiyum damarlarda iritasyon ve eğer damar dışına çıkarsa doku nekrozu yapabileceğinden büyük bir ven yolyla, hatta mümkünse santral ven kateterizasyonu ile verilmelidir. Kalsiyum yüklemesi sırasında kalp EKG ile devamlı izlenmeli ve hiperkalsemiden sakınılmalıdır. Hasta dijitallenmişse kalsiyum %5'lik dekstroz içinde yavaş infüzyon şeklinde ve asla hiperkalsemiye meydan vermeyecek dozda verilmelidir. Hiperkalseminin dijitalin kardiyotoksik etkilerini potansiyalize edeceği hatırda tutulmalıdır. Hiperkalemi eğer dijital toksisitesiyle birlikteyse, anti-dijital antikoru tercih edilir.



Şekil 49.1. Kalemideki azalma ve çoğalmanın EKG trasesinde çeşitli segmentelerde oluşturduğu değişmelerin temsili resmi. **Hiperkaleminin** T dalgasında, P-R aralığında ve QRS kompleksinde yaptığı değişmeye, **hipokaleminin** ise T dalgası, U dalgası ve ileri derecede olduğunda S-T segmentinde yaptığı değişmeye dikkat ediniz.

Aşağıdaki diğer tedavi yaklaşımları, hiperkalemiyi ve dolayısıyla toksik belirtilerini daha yavaş olarak düzeltir. Bu nedenle hiperkaleminin ve ona bağlı kalp aritmilerinin akut tedavisi için kalsiyum infüzyonu başta gelen yaklaşımdır; o yapılırken diğer yöntemlerin uygulanmasına başlanır.

2. Hipertonik glukoz solüsyonu+insülin: % 20'lik solüsyon halinde intravenöz yoldan yavaş olarak (en az bir saat içinde) 60–100 g glukoz verilir. Bununla birlikte kan glukoz konsantrasyonunu normal düzeyde tutmak için, ciltaltından veya intravenöz yoldan 20–30 Ü kristalize insülin injekte edilir. İnsülin miktarı 2–3 g glukoz için 1 ünite olarak hesaplanır. İnsülin çizgili kas ve karaciğer hücreleri tarafından potasyum uptake'ini artırarak, potasyumun ektraselüler mesafeden intraselüler mesafeye kaymasına (translokasyonuna) neden olur. Familiyal hipokalemik periyodik paralizili hastalarda insulinin bu etkisine duyarlık artmıştır. Glukoz yüklenmesi de insülin salgılanmasını artırarak hipokalemi eğilimi yaratır; glukoz solüsyonu insülinle birlikte verildiğinde onun hipoglisemi yapmasını önler.

3. Sodyum bikarbonat solüsyonu: Alkaloz ile kalemi arasındaki yukarıda değinilen ilişkiden dolayı, intravenöz yoldan solüsyon halinde 50 mEq kadar sodyum bikarbonat yavaş olarak infüze edilir. Kan pH'sinin her bir 0.1'lik yükselmesi kalemiyi 0.6mEq/L düşürür. Hiperkalemi tedavisinde rutin olarak kullanılmaz ancak, hiperkalemiyle birlikte metabolik asidoz varsa fayda sağlayabilir. İçerdiği sodyum nedeniyle hipernatremi oluşturma potansiyeli olduğundan, izotonik ya da hipotonik salin içinde infüzyon şeklinde verilmesi tavsiye edilir. Kronik böbrek yetmezliği olgularında pek etkili değildir.

4. Beta2 agonistler: Adrenalin ve b2–agonist ilaçlar (albuterol), K+'un kandan çizgili kas hücrelerine geçişini artırarak hiperkalemiyi düşürler. Albuterol nebülizatör ile inhalasyon yoluyla verilir. İlk tercih değidir ancak, glukoz+insülin infüzyonuna eklendiğinde hiperkalemiyi düzeltici etkiyi artırdığı gösterilmiştir. Böbrek yetmezlikli hastalarda adrenalin kullanılmaz. Bu hastalarda adrenalinin beta2 etkisine zıt, yani potasyumu hücre içinden ekstraselüler mesafeye çeken, alfa reseptör aracılı etkileri daha baskındır; üstelik renal fonksiyon bozukluğu nedeniyle potasyum itrahı da azalmış olduğundan hiperkalemiyi düzeltici etkinlik görülmez. Ayrıca, bilinen kalp hastalı-

ğı olanlarda b2-agonistlerinin kardiyak yan etkileri nedeniyle özellikle dikkatli olunmalıdır.

5. Polistiren sülfonat reçineler (PSR): Sodyum ve kalsiyum tuzu şeklinde müstahzar haline getirilmiştir. Oral ya da rektal yoldan (enema) uygulanabilir. Rektal yoldan etki daha hızlı başlar ama oral yol daha etkilidir. Sodyum tuzu şeklinde olanlar, bu tip reçinelerde bulunan asiditeye sahip değildir. Bir gramı, 1 mmol potasyum bağlar ve buna karşılık 2–3 mmol sodyum salıverir. Düşük sodyum diyeti alan hastalarda bu noktayı hatırda tutmak gerekir. Kalsiyum tuzu olanlarda ise hiperkalsemi gelişmesi riski vardır; bu durum özellikle multipl miyeloma, sarkoidoz, metastatik kanserler ve hiperparatioidili hastalarda sorun yaratabilir. Bu nedenle, kalsiyum düzeylerinin yüksek seyredebileceği hastalarda kontrindikedir. Sodyum PSR, güçlü konstipasyon yapar; bu nedenle osmotik bir laksatif–pürgatif (laktüloz gibi) ve bol su ile birlikte verilir. İntestinal obstrüksiyon olanlarda kullanılmamalıdır. Başlangıç dozu 30–60 g'dır ve 120–240 ml osmotik laksatif-pürgatif solüsyonu içinde ağızdan verilir; gerekirse 1–2 saatte bir tekrarlanır. Reçine kristallerinin intestinal nekroz yapma potansiyeli bulunduğundan dikkatli kullanılmalıdır. Rektal yolla verilirken rektumda ülserasyon yapabilir. Özellikle çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır. Hemodiyalizin çok daha etkili bir yöntem olduğu kabul edildiğinden, tedavide tercih edilmemektedirler. Türkiye'de sadece kalsiyum tuzu olan müstahzarları pazarlanmıştır.

6. Kıvrım diüretikleri: Sıvı replasmanı ile birlikte ya da hipervolemik hastalarda böbreklerden potasyum kaybını artırmak için kullanılırlar.

7. Diyaliz: Potasyumu vücuttan uzaklaştırmak için en etkili yöntemdir. Hemodiyalizin periton diyalizinden çok daha etkin olduğu kabul edilmektedir. Özellikle böbrek yetmezlikli hastada tercih edilir. Vücuttan atılacak potasyum miktarını belirlemede hemodiyaliz solüsyonunun seçimi, diyaliz hızı gibi değişkenler iyi hesaplanmalıdır. Diyaliz sonlandığında "rebound" hiperkalemi riski vardır. Bu risk, diyaliz öncesi glukoz+insülin infüzyonu gibi diğer tedavi yöntemleri kullanılan hastalarda daha yüksektir.

Kalsiyum iyonu eksikliğinde kullanılan ilaçlar

Vücut kalsiyum metabolizması oldukça kompleks bir mekanizma ile düzenlenir. Hiperkalsemi ve hipokalsemi yapan durumlara ve belirtilerine 80. Konuda değinilmiştir. Kalsiyum dengesi diyet, kalsiyum ve D vitamini alınışı, böbrekler, paratiroid aktivitesi ve asid–baz dengesinin durumu gibi çeşitli faktörler tarafından etkilenir. Normal kan kalsiyum düzeyi, kısmen, kullanılan ölçme yöntemine göre değişmek üzere, 8.8 ve 10.4 mg/100 ml (2.2 ve 2.6 mmol/L) sınırları arasında değişir. Bunun yaklaşık % 40'ı plazma proteinlerine bağlanmış, % 50'si iyonize ve % 10'u fosfat ve sitratla kompleks yapmış durumdadır. Asidoz proteine bağlı kalsiyumu azaltır, iyonize kalsiyumu artırır. Alkaloz ise bunun aksini yapar. Kanda iyonize kalsiyumun düşüklüğü hallerinde, sinir liflerinin membranında depolarizasyondan sorumlu Na+ kanallarının stabilitesi azaldığı için, çizgili kaslarda tetani ortaya çıkabilir.

Kalsiyum eksikliğinde kullanılan bileşikler:

1. Kalsiyum glükonat: Ağızdan veya intramüsküler ya da intravenöz verilebilir. İnjeksiyonluk solüsyonu %10'luktur. İntravenöz injeksiyonu yavaş olarak yapılmalıdır. Kalsiyum solüsyonlarının hızlı i.v. injeksiyonu kalbin sistolde durmasına neden olabilir. İntramüsküler olarak injekte edilirse, injeksiyon yerinde tahriş sonucu ağrı yapar.

% 10'luk solüsyonundan 30 ml, 1000 ml'lik diğer bir sıvıya (izotonik glukoz veya sodyum klorür solüsyonları gibi) katılarak onun içinde yavaş i.v. infüzyonla da verilebilir.

2. Kalsiyum klorür: Solüsyonu irritandır ve vücutta asitleştirici etki yapar. Sadece ağız yolundan kullanılır, injekte edilmez; ancak özel durumlarda % 5 veya daha düşük konsantrasyondaki solüsyonu dakikada 2 ml'yi aşmayacak bir hızda i.v. verilebilir. Ağızdan günlük dozu 8 g kadardır. Süt içinde verilmesi tercih edilir. Hafif diüretik etkisi de vardır.

3.Kalsiyum fosfat: Dibazik ve tribazik kalsiyum fosfat karışımı veya kalsiyum fosfat ve glükonat karışımı, ağız yolundan kalsiyum ve fosfat vermek için kullanılır. Ayrıca kalsiyum fosfatların antasid etkisi vardır. Kalsiyum eksikliğine karşı kullanılan müstahzarlara kalsiyum absorpsiyonunu artırmak için D vitamini de ilave edilebilir.

Aynı şekilde, ağız yolundan antasid olarak verilen kalsiyum karbonat da kalın barsakta suda çözünen bir tuz haline geçer ve absorbe edilerek kalsemiyi yükseltebilir.

Hiperkalsemi durumlarından ve tedavisinden 80. Konuda söz edilmiştir.

Magnezyum iyonu eksikliği ve tedavisi için kullanılan solüsyonlar

Magnezyum büyük kısmı itibariyle intraselüler yerleşim gösteren bir katyondur. Miktarının büyüklüğü bakımından intraselüler katyonlar içinde potasyumdan sonra ikinci sırada ve tüm vücut düzeyinde dördüncü sırada yer alır. Magnezyum hücre içinde, ATP'yi hidroliz ederek primer aktif transporttan sorumlu birçok ATPaz'ın (sodyum pompası, kalsiyum pompası ve mitokondride ATP üretiminde rol oynayan proton pompası dahil) kofaktörüdür. Ayrıca DNA ve protein sentezine, glukozun fosforilasyonuna ve adenilil siklaz etkinliğine katkıda bulunur.

Erişkinde vücuttaki toplam magnezyum 1700–2300 mmol (21—28 gram) kadardır. Bunun yaklaşık 2/3'ü kemikte depo edilmiş durumdadır. Diyetle günlük alım 12–15 mmol olarak kestirilmiştir. Yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, ceviz, fındık ve hayvansal protein magnezyumdan zengin yiyeceklerdir. Plazmada yaklaşık 1/3'ü albümine bağlıdır ve glomerüllerden filtre olamaz. Filtre olan magnezyumun yaklaşık % 25—30'u proksimal tübül-

* 1 gram $MgSO_4$ veya 2 ml % 50'lik $MgSO_4$ solüsyonu yaklaşık 4 mmol Mg'ye eşdeğerdir.

den, % 50–60'ı Henle kıvrımının çıkan kolundan ve %25'i distal tübülden absorbe edilir. Magnezyum dengesinin sürdürülmesinde böbreklerin önemli rolü vardır. Böbrek yetmezliğinde vücutta magnezyum retansiyonu olur ve hipermagnezemi gelişir. Vücutta magnezyum homeostazı ile potasyum homeostazı arasında yakın bir ilişki vardır. Bu nedenle **hipokalemi ile birlikte çoğu zaman hipomagnezemi gelişir.**

Serum normal magnezyum düzeyi 1.4 ve 2.1 mEq/L arasında değişir. **Hipomagnezemi,** serum magnezyum düzeyinin 1.4 mEq/L'nin altına düşmesi halinde ortaya çıkar; bu değerlere uyan molar konsantrasyon sırasıyla 0.70 ve 1.05 mmol/l'dir. Hipomagnezemi, genellikle hipokalemi, hipokalsemi ve hipofosfatemi ile **birlikte meydana gelir.** Bu nedenle hipomagnezemi olgularında bu iyonların serum düzeyi de ölçülmelidir. İntraselüler yerleşim gösteren diğer elektrolitlerin eksikliğinde olduğu gibi, seruma yansıyan bir eksikliğin altında, hücre içi depolardaki yaygın bir eksiklik yatar. Bu nedenle serum magnezyum düzeyi düşmeye başlamadan önce vücuttaki total magnezyum miktarı 50 mEq (25 mmol) kadar düşmüş olabilir.

Hipomagnezemi, renal, gastrointestinal, endokrin ve diğer bazı bozukluklar sırasında ortaya çıkar. Hipomagnezemi yapan renal bozukluklar arasında akut tübüler nekroz (diürez fazında) ve postobstrüktif diürez bulunur. Malabsorpsiyon sendromu, laksatif kötüye kullanımı ve şiddetli diyare ve kusma, nazogastrik emme gibi gastrointestinal sistemle ilgili klinik durumlarda ve hipertiroidizm, diabetes mellitus, diyabetik ketoasidoz, hiperaldosteronizm gibi endokrin bozukluklarda hipomagnezemi gelişebilir. Ayrıca alkolik ketoasidozu, açlık ketoasidozu gibi metabolik ketoasidoz durumları veya bazı ilaçlarla tedavi (tiazidler, tiazid–benzerleri ve kıvrım diüretikleri, siklosporin, sisplatin, aminoglikozidler, amfoterisin B, tikarsilin ve karbenisilin gibi), böbreklerden magnezyum kaybını artırarak hipomagnezemi yapabilir.

Magnezyum eksikliğinde meydana gelen temel bir bozukluk magnezyuma bağımlı bir enzim olan Na+, K+–ATPaz'ın etkinliğininin azalması ve bunun sonucu hücresel sodyum/potasyum dengesinin bozulması ve hücrenin potasyumu tutma kapasitesinin azalmasıdır. Hipomagnezemi halinde hiperirritabilite, reflekslerde artma, bulantı, kusma, nöromüsküler hiperirritabilite, atriyum veya ventrikül kaynaklı aritmiler (prematür atriyal ve ventriküler atışlar ile ağır eksiklik halinde "torsades de point" dahil polimorfik tehlikeli ventrikül taşikardisi ve ventrikül fibrilasyonu), vertigo, konfüzyon, ataksi, disfaji ve konvülsiyonlar meydana gelebilir. Hipomagnezemi kronikse anemiye yol açabilir.

Elektrolit bozukluklarının hepsinde olduğu gibi, hipomagnezemide de altta yatan hastalığın tedavisi esastır. Etiyolojiye yönelik tedavi ne kadar başarılı olursa, hipomagnezeminin de düzeltilmesi o kadar kolay olur. Tiazid ve kıvrım diüretikleriyle olan tedavi sırasında ortaya çıkan hipomagnezemide, eğer diüretikler kesilemiyorsa, potasyum tutucu diüretik (amilorid gibi) eklenmesi fayda sağlar.

Hipomagnezeminin tedavisi için tavsiye edilen magnezyum dozlamı kliniklere göre değişiklik gösterir; optimal doz üzerinde fikir birliği yoktur. Ampirik magnezyum tedavisinde önce, % 50'lik magnezyum sülfat (2.1 mmol Mg2+/ml)** parenteral yoldan (i.m. veya i.v. infüzyonla) verilir; i.m injeksiyonu ağrı yapar. Doz şemalarından birine göre, birinci gün 48 mmol Mg eşdeğeri solüsyon i.m. injekte edilir, daha sonraki 4 gün günde 17–25 mmol injekte edilir. Eğer hasta ağır ve konvülsiyon gelişmişse, 16 mmol Mg i.v. verilerek yükleme yapılır ve aynı gün daha sonra 48 mmol i.v. verilerek uygulama sürdürülür. Daha sonraki 4 gün, bölünmüş dozlar halinde günde 25 mmol i.v. Mg verilir; hastaya aynı zamanda i.v. sıvı infüzyonu yapılıyorsa magnezyum sülfat, infüzyon solüsyonuna ilave edilebilir. Hipermagnezemi belirtileri ortaya çıkarsa tedavi sonlandırılır.

Hastanın durumu ağır ve **ventriküler taşikardi ve/veya fibrilasyon gelişmişse** şu tedavi şeması uygulanabilir: Önce % 20'lik MgSO4 solüsyonu şeklinde 10–15 ml (8–12 mmol Mg eşdeğeri) 1 dakika sürecek şekilde i.v. injeksiyonla verilir. Bundan sonra % 2'lik magnezyum sülfat solüsyonundan 500 ml (40 mmol Mg2+ eşdeğeri) 5 saat süren i.v. infüzyonla uygulanır. Gerekiyorsa ilave bir 500 ml solüsyon 10 saat içinde daha yavaş i.v. infüzyonla tekrarlanır. Uygulama sırasında plazma magnezyum düzeyi izlenmelidir. Ağır hastada akut böbrek yetmezliği başlarsa magnezyum uygulaması kesilmelidir. Aşağıdaki durumlar geliştiğinde de uygulama kesilmelidir: hipotansiyon (sistolik basınç <80 mm Hg), bradikardi (kalp atış sayısı <60/dak), derin tendon reflekslerinin kaybolması veya serum Mg2+ düzeyinin 2.5 mmol/L'nin üstüne çıkması. Magnezyum eksikliğinin geri gelmesini önlemek için, ağızda günde toplam 24 mmol Mg bölünmüş dozlar halinde verilebilir.

Hasta ağır değilse, eksiklik ağız yolundan magnezyum bileşikleri verilerek düzeltilebilir. Bu durumda magnezyum düzeyinin normale dönmesi yavaş olur ve haftalar alır. Oral yerine koyma için magnezyum laktat veya magnezyum bileşiği içeren bir antasid müstahzar kullanılır. Genellikle günde 15 mmol Mg2+ eşdeğeri bileşik kullanılır; bu dozdaki oral magnezyum bileşiği genellikle belirgin bir diyare yapmaz. Eksiklik fazlaysa oral replasman tavsiye edilmez. Çünkü ağızdan verilmesi gereken fazla magnezyum tuzu ishal yapar.

Magnezyum sülfat injeksiyonuna eklampsi, lokal beyin ödemi ve tetanus gibi nedenlere bağlı olan konvülsiyon hallerinde de başvurulabilir. Bronşiyal astma nöbetini de düzeltebilir. Magnezyumun antikonvülsan etkisi, kısmen, beyinde glutamat NMDA reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır. Belirtilen durumlarda genellikle hipomagnezemi söz konusu değildir; bu nedenle yukarıda belirtilen parenteral replesyon dozlamına göre daha düşük miktarda ve daha kısa uygulama yapılır; dozun hastanın gereksini-

* Müstahzarı olsun veya olmasın bazı parenteral solüsyonlar, parenteral sıvı laboratuvarı olan hastane eczanelerinde hastane gereksinimi için hazırlanabilir. Oral solüsyonlar majistral reçete ile hastane veya hastane –dışı eczanelerde yaptırılabilir.

mine göre titre edilmesi gerekir. Eklampside, konvülsif nöbetleri önlemek için başlangıçta 5-15 dakika boyunca yavaş i.v. infüzyonla 4 g magnezyum sülfat verilir, sonra son nöbetten 24 saat sonraya kadar saatte bir 1 g verilecek şekilde i.v. infüzyonla uygulanır, nöbet tekrarlarsa 2 g verilir. Preeklampside nöbet gelişmesini önlemek için benzer bir şekilde uygulama yapılır.

Mutad antiaritmik ilaçlara yanıt vermeyen **rekurrent ventrikül fibrilasyonu** durumunda (akut myokard infarktüsü sırasında olduğu gibi) i.v. magnezyum sülfat injeksiyonu veya infüzyonu iyi sonuç verebilir (bak. 41. Konu).

Hipermagnezemi durumlarının tedavisi: Hipermagnezemi, böbrek yetmezliği, hiperparatiroidizm, hipoaldosteronizm, adrenal korteks yetmezliği ve lityum tedavisi sırasında veya böbrek yetmezliği olan hastalara antasid, laksatif veya pürgatif olarak magnezyum bileşiği ilaçlar verildiğinde ortaya çıkar. Bulantı, kusma, nöromüsküler aşırımın bozulmasına bağlı olarak çizgili kas tonusunun azalması, güçsüzlük, solunum depresyonu, EKG'de P–R intervalinin, QRS kompleksinin uzaması ve T dalgası amplitüdünün artması, bilinç bulanıklığı, hipotansiyon ve derin tendon reflekslerinin kaybı ile karakterizedir. İleri dönemde koma oluşur. Hipermagnezeminin tedavisi için **furosemid ile zorlu diürez** (i.v. furosemid+fizyolojik sıvı infizyonu) ve semptomatik tedavi uygulanır. İnjeksiyonla uygulanan magnezyumun aşırı miktarda verilmesi sonucu ortaya çıkan **akut zehirlenmenin antidotu kalsiyum tuzlarıdır;** bu durumda genellikle kalsiyum glukonat solüsyonu kullanılır ve yavaş olarak i.v. injekte edilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ*

1. DEHİDRATASYON DURUMUNDA KULLANILAN MÜSTAHZARLAR:

a) İzotonik sodyum klorür solüsyonu müstahzarları:
- Izotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Medifleks (Eczacıbaşı-Baxter): % 0,9 sodyum klorür, 50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml, 500 ml, 1000 ml ve 3000 ml infüzyon torbası, setli ve setsiz
- Izotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Vacoliter (Serum) (Eczacıbaşı-Baxter): % 0,9 sodyum klorür, 500 ml ve 1000 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz
- Izotonik Sodyum Klorür Solüsyonu (I.E. Ulagay): % 0,9 sodyum klorür, 500 ml ve 1000 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz.

b) İzotonik dekstroz (glukoz) solüsyonları:
- % 5 Dekstroz Sudaki İzotonik Solüsyonu (Osel): % 5 dekstroz monohidrat, 100 ml, 500 ml ve 1000 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz.
- % 5 Dekstroz Sudaki İzotonik Solüsyonu, Biofleks (Osel): % 5 dekstroz monohidrat, 50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml, 500 ml ve 1000 ml infüzyon torbası, setli ve setsiz.
- % 5 Dekstroz Solüsyonu (I.E. Ulagay): % 5 dekstroz monohidrat, 500 ml ve 1000 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz.

c) Dengeli solüsyon müstahzarları:
- İsolyte Dengeli Elektrolit Solüsyonu, Medifleks (Eczacıbaşı-Baxter): % 0,031 magnezyum klorür hegzahidrat, % 0,075 potasyum klorür, % 0,64 sodyum asetat trihidrat, % 0,5 sodyum klorür, % 0,035 kalsiyum klorür dihidrat, % 0,075 sodyum sitrat dihidrat, 500 ml ve 1000 ml infüzyon torbası, setli ve setsiz.
- İzoleks Dengeli Elektrolit Solüsyonu, Biofleks (Osel): % 0,031 magnezyum klorür hegzahidrat, %0,075 potasyum klorür, % 0,64 sodyum asetat trihidrat, % 0,5 sodyum klorür, % 0,075 sodyum sitrat, % 0,035 kalsiyum klorür dihidrat, 500 ml ve 1000 ml infüzyon torbası, setli ve setsiz.
- Neofleks Dengeli Elektrolit Solüsyonu (Türktıpsan): % 0,031 magnezyum klorür hegzahidrat, % 0,075 potasyum klorür, % 0,64 sodyum asetat trihidrat, % 0,5 sodyum klorür, % 0,035 kalsiyum klorür dihidrat, % 0,075 sodyum sitrat dihidrat, 500 ml ve 1000 ml infüzyon torbası, setli ve setsiz.

d) Dekstroz ve sodyum klorür solüsyonu:
- %5 Dekstroz İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Vacoliter (Eczacıbaşı-Baxter): % 5 dekstroz ve % 0.9 sodyum klorür, 500 ml ve 1000 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz.

e) Oral rehidratasyon müstahzarları:
- Müstahzarlar ve bileşimi için bak. 102. Konunun sonu.

2. HİPOKALEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN POTASYUM MÜSTAHZARLARI:
- Kadalex, Solüsyon (Eczacıbaşı-Baxter): % 0,2 potasyum klorür ve % 5 dektroz, 500 ml infüzyon şişesi setli ve setsiz.
- Potasyum Klorür Ampul İ.V. (Biofarma): % 7,5 potasyum klorür, 10 ml x 10 ve 100 ampul/kutu.
- Potasyum Klorür Ampul İ.V. (İ. E. Ulagay): % 7,5 potasyum klorür, 10 ml x 10 ve 100 ampul/kutu.
- Urocit-K, Kontrollü Salım Tableti (Aymed): 540 mg ve 1080 mg potasyum sitrat, 100 tablet/kutu.

3. HİPERTONİK DEKSTROZ (GLUKOZ) SOLÜSYONU MÜSTAHZARLARI:
- % 10 Dekstroz Solüsyonu (I.E. Ulagay): % 10 dekstroz, 500 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz.
- % 10 Dekstroz Sudaki Hipertonik Solüsyonu (Osel): % 10 dekstroz, 500 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz.
- % 20 Dekstroz Sudaki Hipertonik Solüsyonu (Osel): % 20 dekstroz, 500 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz
- % 30 Dekstroz Sudaki Hipertonik Solüsyonu (Osel): % 30 dekstroz, 500 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz
- % 50 Dekstroz Sudaki Hipertonik Solüsyonu (Osel): % 50 dekstroz, 500 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz

4. KALSİYUM MÜSTAHZARLARI:

a) Parenteral müstahzarları:
- Bak. 80. Konunun sonu

b) Oral müstahzarları:
- Bak. 80. Konunun sonu

5. MAGNEZYUM MÜSTAHZARLARI:

a) Parenteral müstahzarları:
- Magnezyum Sülfat Ampul IM/IV (Galen): 1500 mg (% 15) magnezyum sülfat /10ml, 10mlx 10 ve 100 ampul/kutu
- Magnezyum Sülfat Ampul IM/IV (Osel): 1500 mg (% 15) magnezyum sülfat /10ml, 10mlx 10 ve 100 ampul/kutu
- Magnezyum Sülfat Ampul IM/IV (Biofarma): 1500 mg (% 15) magnezyum sülfat /10ml, 10mlx 10 ve 100 ampul/kutu
- Magnezyum sülfatın injeksiyonluk solüsyonu hastane eczanelerinde hazırlatılabilir.

b) Oral müstahzarları:
- Magnesium Tablet (Nefa): 250 mg magnezyum, 100 tablet/kutu.
- Magnorm Efervesan Tablet (Vitalis İlaç): 365 mg magnezyum, 30 tablet/kutu.
- Santavit Magnezyum Efervesan Tablet (Keymen): 150 mg magnezyum, 20 tablet/kutu.
- Bak. 97. Konunun sonu.

50. Konu
ASİD–BAZ DENGESİ BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR

Hakan S. Orer ve S. Oğuz Kayaalp

Genel Bilgiler • Asidoz ve Alkaloz Durumları • Anyon açığı ve asidoz tedavisindeki önemi • Asidoz yapan durumlar ve başlıca belirtileri • Alkaloz yapan durumlar, ve başlıca belirtileri • Asidoz Durumlarının Tedavisi için Kullanılan Solüsyonlar • Alkaloz Durumlarının Tedavisi için Kullanılan Solüsyonlar • Müstahzar Örnekleri •

Genel bilgiler

Normal hücre fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için intraselüler ve ekstraselüler pH'nin dar bir aralıkta olabildiğince sabit tutulması gerekir. Arteriyel kan pH'sinin 7.35 ve 7.45 arasında olması vücut sıvılarında asid–baz dengesinin normal düzeyde olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilir; bu durumda intraselüler sıvının pH'si gerçekte, yaklaşık olarak 6.9'dur. Vücutta hücre metabolizması, enerji üretimi (oksidatif metabolizma) ve protein yıkılması sonucu çeşitli asid maddeler oluşur. Bunlar başlıca iki organdan elimine edilirler: (i) Karbonik asid, su ve karbon diokside ayrıştıktan sonra akciğerlerden karbon dioksid şeklinde atılır. (ii) Katı organik ve inorganik asidler (özellikle kükürtlü amino asid yıkımı ile açığa çıkan sülfürik asit) böbrekler tarafından itrah edilir. Hücre metabolizması sonucu meydana gelen ve vücut sıvılarının pH'sını etkileyen maddeler asidik maddelerdir; bu bağlamda vücutta bazik nitelikli bir madde oluşmaz. Bu nedenle asid–baz homeostazını sağlayan fizyolojik mekanizmalar asidleri tamponlamaya veya elimine etmeye yöneliktir.

Vücut sıvıları **tampon** (buffer) özelliğine sahiptirler; bu sayede, bu sıvıların içindeki H^+ konsantrasyonunun büyük ölçüde değişmeden kalır ve pH normal sınırlar içinde tutulur. Tampon mekanizmalar hidroklorik asid ya da sülfürik asid gibi inorganik korozif asidlerin böbreklere zarar vermeden eliminasyonu için de son derece önemlidir. Tampon sistem, bir zayıf asid veya baz ile asid veya bazın tuzundan oluşur. Sisteme bir miktar kuvvetli asid veya baz ilave edilirse, o miktara eşdeğer miktarda zayıf asid veya baz oluşur; böylece sistemin pH'si, aynı miktar kuvvetli asid veya bazın suya ilave edilmesine göre çok daha az değişir. Örneğin vücutta oluşabilen hidroklorik, sülfirik ve fosforik asid gibi inorganik asidler veya laktik, piruvik veya keto asidler gibi organik asidler, bikarbonat–karbonik asid sistemine ilave edilirlerse zayıf baz olan bikarbonata kombine olurlar ve karbonik asid (karbon dioksid) oluşumunu artırırlar:

$$HCl + NaHCO_3 \rightleftharpoons H_2CO_3 + NaCl \rightarrow H_2O + CO_2 + NaCl$$

Vücuttaki tampon sistemler ekstraselüler ve intraselüler sıvılarda ve kemiklerde yerleşmişlerdir. **Ekstraselüler sıvıda** en önemli tampon sistemi, **karbonik asid–bikarbonat sistemi** (diğer adıyla **bikarbonat–karbon dioksid sistemi**)'dir. Tamponlama kapasitesi düşük ve daha az önemli olan diğer bir sistem **inorganik fosfat sistemidir:**

$$H_2PO_4^- \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^{2-}$$

Başlıca **intraselüler ana tamponlar** proteinler, organik ve inorganik fosfatlar ve eritrositlerde, hemoglobindir. Hücrelerin içinde H^+'nin tamponlanmasının, **plazmanın K^+ düzeyi** üzerinde önemli etkileri vardır. Şöyle ki; hücrelere H^+ girişi ve çıkışı elektriksel nötraliteyi sağlamak için, aksi yönde K^+ ve Na^+ hareketine yol açar, fakat plazmadaki Na^+ düzeyi yaklaşık 140 mEq/L gibi yüksek bir değerde olduğundan hücre içinden görece ufak miktarda olan Na^+'nın içeri-dışarı hareketi plazma Na^+ düzeyini pek değiştirmez; oysaki K^+'un hareketi 4 mEq/L düzeyinde olan kalemiyi önemli ölçüde etkiler. Örneğin asidoz halinde hücre içine H+ girişi sonucu dışarı çıkan K^+, kalemide 1–4 mEq/L kadarlık bir artış yani % 25–100 oranında yükselmeye (hiperkalemi) neden olur. Tersine, alkaloz durumlarında, örneğin kusma ile vücuttan HCl kaybı olduğunda, hücre içi tamponlardaki hidrojen iyonu kısmen hücre dışına çıkar, bu durum da, K^+'un hücre içine girişini artırarak belirgin hipokalemi yapabilir.

Kemiklerde yerleşmiş olan tampon sisteminin esasını bu dokudaki karbonat (CO_3^{2+})oluşturur; bu büyük kapasiteli bir sistemdir. Vücuda asid yüklenmesi, ekstraselüler fosfatın kemiğe girişini ve Ca^{2+} ve Na^+'nın kemikten çıkışını artırır; bikarbonat yüklenmesi ise kemikte karbonat çökmesini artırır.

Plazmadaki en önemli tampon sistemi olan **karbonik asid–bikarbonat sistemi ile plazmanın pH'si arasındaki ilişki Henderson–Hasselbach denkleminden** çıkarılan aşağıdaki formülde belirtilmiştir:

$$pH\ 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

Paydadaki karbonik asidin gerek stabilitesi gerekse miktarı çok az olduğundan, hesaplamalarda kanda çözünmüş haldeki CO_2 konsantrasyonu kullanılır. Çözünürlük katsayısı 0.03 olarak alındığında bu miktar $0.03 \times PCO_2$'ye eşit olarak kabul edilir.

$$pH\ 7.4'te: \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = \frac{24\ mmol/litre}{1.2\ mmol/litre} = 20'dir.$$

Formüldeki 6.1, karbonik asidin disosiyasyon sabitesi yani onun pKa değeridir. Arteriyel kandaki normal karbondioksid parsiyel basıncı (P_{CO_2})* olan 40 mmHg, 1.2 mmol/litre H_2CO_3 konsantrasyonuna denk gelir. Pay ve paydanın mutlak değeri ne olursa olsun aradaki 20:1 oranı korunduğu sürece, vücut sıvılarının pH'si 7.4'te tutulur.

Kimyasal bakımdan bikarbonat–karbonik asid tampon sisteminin, kapasitesi düşüktür. Ancak, karbon dioksidin hem asid gibi davranması, hem de nötral bir gaz halinde akciğerlerden kolayca atılması ve vücut sıvılarındaki bikarbonat konsantrasyonunun büyüklüğü ile denklemdeki pay ve paydanın bir birinden bağımsız olarak değiştirilebilmesi dikkate alındığında, bu sistemin biyolojik bakımdan etkinliği ve önemi büyük ölçüde artar.

Denklemin payı (yani plazmadaki bikarbonat konsantrasyonu) esas olarak böbrek tarafından değiştirilir. Bikarbonat düzeyi de vücut pH'sinin dar bir aralıkta tutulması için önemlidir. Serum bikarbonat konsantrasyonu normalde 24 mEq/L'dir (22-28 mEq/l). Vücutta renal ya da gastrointestinal sistemden bikarbonat kaybının artması asidoza sebep olur. Sisteme asid ilave edildiği zaman bikarbonat konsantrasyonu (pay) azalır; hemen buna yanıt olarak solunum merkezinin uyarılmasıyla akciğerlerde ventilasyon artar, sonuçta karbonik asid konsantrasyonu (denklemin paydası) 20:1 oranı yeniden kurulana kadar azalır. Bu mekanizma fizyolojik bakımdan bir avantaj yaratır: vücutta asid üretimi artsa bile, akciğerlerden belli bir hızla CO_2 olarak atılması, asidin birikmesini dolayısıyla pH'nın düşmesini önler. Burada kritik olan, eklenen her H^+ iyonuna karşı bir HCO_3^-'nin bulunmasını sağlamaktır. Bu da böbreklerden bikarbonat geri emilimini düzenlemek suretiyle yapılır. Daha yavaş gelişen renal düzenleme, nispeten geç devreye girer; böbrek H^+ salgılayıp onun sayesinde HCO_3^- geri alır. Sisteme alkali ilave edilirse, yukarıdakinin tersi olur. Karbonik asit-karbon dioksid sistemine giremeyen "sabit" asitler böbreklerden itrah edilir. Akciğerlerin hızlı yanıt vermesine karşın kompanse etme kapasitesi, fizik sınırlamalar nedeniyle düşüktür. Böbreklerin devreye girmesi ise saatler hatta günler alsa da kapasite bakımından çok daha büyük olduğu unutulmamalıdır.

Yukarıdaki örnekte görüldüğü gibi denklemin payındaki plazma bikarbonat konsantrasyonunun böbrek tarafından düzenlemesi, tubulus hücreleri tarafından HCO_3^-'ün filtrattan reabsorpsiyonu ve ayrıca karbonik anhidraz aracılığı ile CO_2'den HCO_3^- üretmek suretiyle yapılır (bkz. 48. Konu). Denklemin paydasını oluşturan plazmadaki CO_2 parsiyel basıncı ile ilgili parametre akciğerlerin ventilasyon hacmine ve hızına bağlı olarak değişir (Fukagava ve diğ., 2007).

Plazmadaki karbondioksid veya bikarbonat düzeylerinin değişmesi asid–baz dengesinin bozulmasını (asidozu veya alkalozu) başlatır. Eğer primer değişme karbondioksid düzeyinde ise kural olarak pH'daki değişmenin **respiratuvar** nitelikte olduğu (respiratuvar asidoz veya alkaloz gibi) ifade edilir. Eğer primer değişme bikarbonat düzeyin-

TABLO 50.1

Asid-baz bozukluğu tipleri, nedenleri, HCO_3^- /H_2CO_3 oranına etkileri ve kompansasyon mekanizmaları[1]

Tip	Temel bozukluk	Mutad nedenleri	Kompansasyonu ve buna bağlı (HCO_3^-) ve P_{CO_2} değişmeleri
Respiratuvar asidoz	CO_2 retansiyonu (alveoler ventilasyon veya değiştokuşun azalması) (P_{CO_2} ↑)	Solunum merkezi depresyonu Amfizem, pnömoni v.b. akciğer hastalıkları	Böbrek tarafından HCO_3^- tutulması, asid tuzların atılması, amonyak üretiminde artma (plazmada HCO_3^-↑) Alyuvarlar içine klorür kayması
Respiratuvar alkaloz	Aşırı CO_2 kaybı (alveoler ventilasyonun artması) (P_{CO_2} ↓)	Emosyonel veya şiddetli ağrıya, yardımlı solunuma, yüksek irtifaya ve ensefalite bağlı hiperventilasyon	Böbrek tarafından: HCO_3^- itrahında artma, asid tuzların tutulması, amonyak üretiminde azalma. (plazmada HCO_3^-↓)
Metabolik asidoz	Sabit asidlerin retansiyonu (plazmada HCO_3^-↓)	Diyabet, azotemi, laktik asidoz, açlık	1) Akciğer tarafından (hızlı): Solunum hız ve derinliğinin artırılması (P_{CO_2} ↓) 2) Böbrek tarafından (yavaş): Respiratuvar asidozdaki gibi.
	Baz (bikarbonat) kaybında artma (plazmada HCO_3^-↓)	Diyare, ince barsak fistülleri ya da potasyum tutucu diüretiklerle tedavi	
Metabolik alkaloz	Sabit asidlerin kaybında artma (plazmada HCO_3^-↑)	Kusma, veya pilor tıkanıklığında mide suyu emilmesi (suction)	1) Akciğerler tarafından (hızlı): Solunum hız ve derinliğinin azaltılması (P_{CO_2} ↑) 2) Böbrek tarafından (yavaş): Respiratuvar alkalozdaki gibi.
	Baz (bikarbonat) kazanılması (yukarıdaki gibi)	Aşırı bikarbonat verilmesi	
	Potasyum deplesyonu	Diüretikler	

1. Arieff, 1991 ve Furukawa ve diğ., 2007'den yararlanarak hazırlanmıştır.

de ise pH'deki değişmenin **metabolik** nitelikte olduğu söylenir.

Plazma pH'si yukarıda belirtilen normal sınırların ötesine geçince akciğerler ve böbrekler bu değişmeyi kompanse etmek üzere çalışmaya başlarlar. Medulla oblongata'daki solunum merkezi, periferdeki kemoreseptörler aracılığı ile pH'deki değişmeyi farkedince solunumun hızını ve derinliğini ayarlayarak Pa_{CO_2}'yi **hemen** uygun yönde değiştirir; ancak ventilasyonla ilgili doğal mekanik kısıtlamalar akciğerler tarafından yapılan kompansasyonun derecesini sınırlar. Onun için ventilasyonla, ancak ufak pH değişmeleri düzeltilebilir. Öte yandan böbreklerin bikarbonat itrahı üzerinden Pa_{CO_2}'yi ayarlaması, **saatleri veya günleri alır;** fakat böbreğin Pa_{CO_2}'deki değişmeleri kompanse etme kapasitesi büyüktür. Primer olarak asidoza veya alkaloza yolaçan başlıca durumlar Tablo 50.2'de gösterilmiştir.

Asidoz ve alkaloz durumları

Asid–baz bozukluğunun **4 tipi** vardır. Bunlar temel özellikleri, nedenleri ve plazmada bikarbonat (HCO_3^-) düzeyine ve arteriyel CO_2 parsiyel basıncına (P_{CO_2}) yansımaları ve yol açtıkları kompansasyon olayları ile birlikte Tablo 50.1'de gösterilmiştir.

Asidoz durumunda plazmanın pH'si, yukarıda belirtilen 7.1'lik sınırın altına iner. Asidozun iki tipi vardır: **(i) Respiratuvar asidoz:** Ventilasyonun azalması veya alveollerden gaz değiştokuşunun azalması sonucu akciğerlerden CO_2 atılmasının azalmasına ve bu gazın vücutta birikmesine bağlıdır (P_{CO_2} artar). **(ii) Metabolik asidoz:** Metabolizma bozuklukları sonucu, asid metabolitlerin aşırı miktarda oluşumuna veya karaciğer ve diğer dokularda yeterince yıkılamaması sonucu vücut sıvılarında birikmelerine bağlıdır (plazmada HCO_3^- düzeyi azalır). Metabolik asidozun bir alt–tipi **renal asidozdur** ve böbreklerde distal tübül ve toplayıcı tübüllerden H^+ salgılanmasının azalmasına veya proksimal tübüllerin HCO_3^- reabsorpsiyon kapasitelerinin azalmasına (karbonik anhidraz inhibitörü ilaç alınması ve nefrotoksik ilaçlarla zehirlenme durumlarında olduğu gibi) bağlıdır. Her iki durumda da hipokalemi ve hiperkloremi vardır. En sık görülen renal tübüler asidoz şekli ise hiporeninemik hipoaldosteronemik renal tübüler asidozdur ve aldosteron salgılanmasının azalmasına veya aldosteronu antagonize eden (spironolakton gibi) ilaçların aşırı dozuna bağlıdır. Bu durumda distal nefrondan H+ ve K+ atılması ve Na+ reabsorpsiyonu azalmıştır, hiperkalemi ve hiperkloremi gelişmiştir.

Alkaloz durumunda ise plazmanın pH'si 7.45'in üstüne çıkar. Bunlar da genellikle iki türlü olur: **(i) Respiratuvar alkaloz:** Akciğerlerden aşırı miktarda CO_2 atılmasına bağlıdır (P_{CO_2} azalır). **(ii) Metabolik alkaloz:** Gastrointestinal kanaldan hidrojen iyonlarının kaybı, böbreklerden H^+ kaybı (potasyum kaybı ile birlikte) ve fazla miktarda sodyum bikarbonat alınması sonucu olur (plazmada HCO_3^- düzeyi artar).

Yukarıda belirtilen dört durum, kompansasyon mekanizmalarını tetikleyemiyecek kadar hafifse veya akutsa, tek başlarına **yalın asid–baz bozukluğu** şeklinde ortaya çıkarlar. Çoğu kez **karmaşık asid–baz bozuklukları** meydana gelir. Bunlar iki türlü olur: **(i)** Metabolik ve respiratuvar tipte asid–baz bozukluğu bir arada bulunur ve bunlardan **biri** birincil (primer) bozukluk, diğeri ise genellikle onu kompanse etmek üzere oluşan ikincil (sekonder) bozukluktur. Örneğin metabolik asidoz hipervantilasyona neden olarak, respiratuvar alkaloza yol açar; bu iki tür bozukluk bir arada bulunur. **(ii)** Daha seyrek olmak üzere iki ve hatta daha fazla birincil asid–baz bozukluğunun bir arada oluşması sözkonusudur. Bu durumda asidozun veya alkalozun farklı iki türü bir arada oluşurlar. Örneğin diüretik bir ilaç alan bir astmalı hastada nöbet sırasında metabolik (renal) alkaloza ilave olarak aynı zamanda respiratuvar asidoz oluşur. Ancak respiratuvar asidoz ve respiratuvar alkaloz simültane olarak meydana gelmez.

Asid–baz bozukluklarının çeşitli **tiplerinin ayırt edilmesinde,** arteriyel kanın veya arteriyelize edilmiş venöz kanın pH'si, Pa_{CO_2}'si ve venöz kanın HCO_3^- konsantrasyonu (başka bir deyişle CO_2 kombine etme gücü) gibi biyokimyasal parametrelerden yararlanılır. Kanın oksijenlenmesinin dakik ölçülmesi gerekmiyorsa veya pals oksimetreden (pulse oximeter) kan oksijen satürasyonu değeri yeterliyse venöz kanla yapılan kan gazı ölçümleri arteriyel kanla yapılan ölçümlerin yerine kullanılabilir; pH ve P_{CO_2}'deki arteriyovenöz fark küçüktür ve görece sabittir (Fukagawa ve diğ., 2007). Metabolik ve renal asidozun çeşitli şekilleri, **anyon açığı (anion gap)** denilen değere göre ayırt edilir.

Anyon açığı ve asidoz tedavisindeki önemi: Plazmada, elektriksel nötralitenin sağlanması için, esas olarak Na^+ ile temsil edilen pozitif yüklü iyonların toplamı ile negatif yüklü iyonların (anyonların) toplamı birbirine eşit olmalıdır. Rutin kan elektrolit ölçümlerinde anyon olarak, klorür ve HCO_3^- gibi anyon yükünün büyük kısmını temsil eden iki anyonun düzeyi ölçülür; diğerleri ölçülmez. Elektriksel nötralite nedeniyle aşağıdaki eşitlik geçerlidir (burada düzeyi Na^+ yanında görece çok düşük kalan K^+ ve diğer katyonlar ihmal edilir, K^+ konsantrasyonunun Na^+ konsantrasyonuna eklendiği hesaplamalar da vardır).

$$[Na^+] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + [\text{"ölçülmeyen anyonlar"}]$$

Plazmada ölçülmeyen anyonların konsantrasyonuna **anyon açığı** denilir ve denklemin sağ tarafındaki iki anyonun plazmadaki konsantrasyonları ölçülerek bu denklemi ["ölçülemeyen anyonlar"] değerini tek başına bırakmak suretiyle yeniden düzenleme sonucu bulunan aşağıdaki denkleme göre hesaplanır:

$$AA\ (mEq) = Na^+ \text{ konsantrasyonu } (mEq) - [Cl^- \text{ konsantrasyonu } (mEq) + HCO_3^- \text{ konsantrasyonu } (mEq)]$$

Anyon açığını teşkil eden ölçülmeyen anyonlar, esas olarak plazma proteinleri (amino asid rezidülerinin iyonize olabilen karboksil grupları nedeniyle), PO_4^{3-}, HPO_4^{2-}, H_2PO_4 sülfat, laktat ve diğer organik anyonlardır. Bunların kandaki total konsantrasyonu 8–16 mEq/L'dir ve klorür ve bikarbonat gibi ana anyonların konsantrasyonu yanında ufak kalır; bu değer, aşağıda belirtilen pozitif anyon açıklı asidoz durumu hariç, oldukça sabittir ve nadiren değişir. Aynı şekilde, Na^+ konsantrasyonu da özel durumlar hariç

genellikle sabit olduğu için, yukarıda bir önceki denkleme göre, asidoz ve alkaloz durumlarında bikarbonat konsantrasyonu sırasıyla azalırken veya çoğalırken **klorür konsantrasyonu aksi yönde değişir** (örneğin alkalozda hipokloremi ve metabolik asidozda hiperkloremi olması gibi). Bu durum, asit–baz dengesi ile plazma klorür düzeyi arasındaki ilişkiyi açıklar.

Metabolik asidoz, **anyon açığındaki değişmeye göre *normal anyon açıklı* asidoz ve *artmış anyon açıklı* asidoz** diye ikiye ayrılır. Birinci durumda plazma anyon açığı değişmemiştir; buna eskiden yanıltıcı bir deyişle anyon açıksız (nonanion-gap) asidoz da denirdi. İkinci durumda anyon açığı belirgin derecede artmıştır ve buna pozitif anyon açıklı asidoz da denilir. Bu ayırım metabolik asidozun tedavisi yönünden önemlidir. Artmış anyon açıklı asidoz, diyabetik ketoasidoz, doku hipoksisi ve ona bağlı laktik asidoz veya salisilat, metanol, etilen glikol vb. ilaçlarla zehirlenme gibi durumlarda ortaya çıkar. **Artmış anyon açıklı metabolik asidozda tedavi,** daima birincil olayın düzeltilmesine yöneltilir (diyabetik ketoasidozda insülin tedavisi ve laktik asidozda düşük dolaşan kan hacminin ve kanın oksijen taşıma kapasitesinin yükseltilmesi ve zehirlenmelerde mide yıkanması ve hemodiyaliz yapılması gibi). Bundan sonra, bikarbonat solüsyonu ancak pH, 7.1 düzeyine yükseltilememiş ise verilir. **Normal, anyon açıklı metabolik asidoz,** gastrointestinal HCO_3^- kaybının (incebarsak ve pankreas salgıları bol miktarda bikarbonat içerir) olduğu masif veya sürekli ishal ve pankreas drenajı gibi durumlarda veya renal tübüler asidoz halinde ya da plazma hacminin fazla %0.9'luk sodyum klorür infüzyonu sonucu çabuk dilüe edilmesi halinde (hafif olarak) ortaya çıkar. Normal anyon açıklı metabolik asidozda plazma bikarbonat düzeyi düşmüş ve onu telafi etmek için klorür konsantrasyonu yükselmiştir (hiperkloremi); bu durumda, plazma pH'si 7.1 veya daha altına düşmüşse veya hastada asidozun yaşamı tehdit eden belirtileri ortaya çıkmışsa, **doğrudan doğruya** bikarbonat solüsyonu veya diğer kalevileştirici solüsyonlar ileride belirtildiği şekilde verilmeye başlanır.

Anyon açığının hesaplanması asidoz durumlarında etiyolojiye yönelik çok önemli ipuçları verebileceğinden kritik bir tedavi basamağıdır. Ancak, açığın hesaplanmasında,

TABLO 50.2

Birincil olarak asidoz veya alkaloz oluşturan başlıca nedenler

A. Respiratuvar asidoza yol açan durumlar:

1. Solunum merkezi depresyonu ve solunum kaslarının parezisi (bazı ilaçlarla oluşturulduğu gibi).
2. Ventilasyonu kısıtlayan mekanik bozukluklar (kifoskolyoz ve aşırı şişmanlık gibi).
3. Alveol gaz değiş-tokuş alanının azalması (ventilasyon/perfüzyon oranının düşmesi) (amfizem gibi).
4. Solunum yollarında obstrüktif veya spastik daralma (astma gibi).

B. Respiratuvar alkaloza yol açan durumlar:

1. Solunum merkezini stimüle eden ilaç zehirlenmeleri veya hastalık halleri:
   a) Salisilizm, b) Hepatik koma, c) Ateş, d) SSS lezyonları, e) Anestezi sırasında aşırı yardımlı-solunum, f) Metanol zehirlenmesi.
2. Hipoksemiye bağlı olarak kemoreseptör etkinliğinin artması (solunum merkezinin refleks stimülasyonu): a) Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, b) Yüksek irtifa hastalığı, c) Konjestif kalp yetmezliği.
3. Streç reseptörlerinin stimülasyonu sonucu solunumu stimüle eden lezyonlar: a) Assit ve hacim oluşturan karın tümörleri, b) Pnömoni.
4. İstençli hiperventilasyon veya mekanik ventilasyon.

C. Metabolik asidoza yol açan durumlar:

1. H^+ yükünün itrah edilmemesi: a) Tubulus hücrelerinde NH_3 üretiminin azalması (böbrek yetmezliğindeki gibi). b) H^+ salgılanmasının azalması (distal tübüler asidoz ve hiporeninemik hipoaldosteronizmdeki gibi).
2. H^+ üretiminin (yükünün) artması ve HCO_3^- kaybının artması (artmış anyon açıklı asidoz): a) Diyabetik ketoasidoz (hücre içinde glukoz düzeyinin azalması sonucu yağ metabolizmasının hızlanması ve böylece keton cisimleri oluşumunun artması), b) Doku hipoksisi ve anoksisi (dokulara yetersiz oksijen taşınması nedeniyle hücre içinde Krebs siklusu yavaşlar ve Cori siklusu aktive edilir, sonuçta laktik asidoz gelişir).
3. Gastrointestinal HCO_3^- kaybının artması: a) Diyare ve fistüller, b) Ureterosigmoidostomi, kolostomi, ileostomi yapılması, c) Kolestiramin ile tedavi.
4. Renal HCO_3^- kaybının artması: a) Böbrek yetmezliği, b) Proksimal renal tübüler asidoz, c) Asetazolamid ve benzeri karbonik anhidraz inhibitörleri ile tedavi.

D. Metabolik alkaloza yol açan durumlar:

1. Bazı diüretik ilaçlarla tedavi (tiazidler, furosemid ve diğer kıvrım düretikleri).
2. $NaHCO_3$ verilmesi.
3. Kusma ve mide drenajı sonucu gastrik H+ kaybının artması.
4. Aşırı kortikosteroid salgılanması veya ilaç olarak verilmesi sonucu renal H^+ kaybının artması:
   a) Hiperaldosteronizm, b) Cushing hastalığı, c) Glukokortikoid ilaçlarla tedavi.
5. Hücre içine H^+ hareketinin artması (hipokalemi sırasında olduğu gibi).

yukarıda verilen formülde sadece sodyum, klor ve bikarbonat konsantrasyonlarının kullanılması çoklu organ yetmezliği, sepsis gibi kompleks klinik tablolarda, "uç" değerlerde müdahale yaparken yetersiz kalabilir. Örneğin, hipoalbuminemi, hesaba katılmayan anyonlar nedeniyle, hiperkalemi ise, denklemde yer almadığından, anyon açığını olduğundan daha küçük gösterebilir. Bu tip durumları irdelemek amacıyla daha karmaşık modeller önerilmiştir (Corey, 2003). Albumin konsantrasyonunda 1 g/dL'lik bir değişme "hesaplanmayan" anyon konsantrasyonunda yaklaşık 2.3-2.5 mEq/L'lik bir farka neden olur. Karbonat dışı tamponların da denkleme eklendiği bu tip modeller bilgisayar simülasyonları ile özellikle yoğun bakım ortamında rutin olarak kullanılmaktadır.

Asidoz yapan durumlar ve başlıca belirtileri: Metabolik asidoz yapan başlıca klinik durumlar diyabetik ketoasidoz, böbrek yetmezliği, diyare, doku hipoksisi ve anoksisi, klorür yükleme ve bazı ilaç zehirlenmeleri (salisilat ve metanol zehirlenmeleri gibi) dir. Bunlar ayrıntılı olarak Tablo 50.2'de belirtilmiştir. Başlıca belirtileri; hızı ve derinliği artmış soluma (kompansatuvar hipervantilasyon ve ağız asidozda Kussmaul soluması), hiperkalemi, ventriküler aritmiler, letarji, somnolans ve ileri dönemde komadır.

Respiratuvar asidoz (hiperkapni) alveoler vantilasyonun azaldığı durumlarda gelişir ve Pa_{CO_2} yükselmiştir. Bu durumda hemoglobin tamponlama sistemi aktive edilir ve hidrojen iyonlarını alyuvarlar içlerinde hapsederler; bu sistem zayıf bir tamponlayıcı sistemdir ve Pa_{CO_2}'deki her bir 10 mm Hg'lik yükselme için plazma HCO_3^-düzeyini 1 mEq/L kadar yükseltebilir. Girişim yapılmadığı takdirde, böbrekteki HCO_3^- üretimi, yavaş da olsa plazma HCO_3^-düzeyini respiratuvar asidozu kompanse edecek kadar yükseltir ve pH'yi normale döndürür. Normal akciğerlerin CO_2'yi itrah etme kapasitesi, daima vücudun metabolizma sonucu CO_2 üretme kapasitesinin üstünde olduğu için, respiratuvar asidoz sadece, amfizem, bronkokonstriksiyon (astmada olduğu gibi), hava yolu tıkanması, pnömoni ve solunum depresyonu gibi **akciğer ventilasyon fonksiyonunun ileri derecede azaldığı durumlarda** ortaya çıkar (Tablo 50.2). **Başlıca belirtileri** sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemle ilgilidir. Anksiyete, dezoriyantasyon, vazodilatasyon ve kalp debisinde artma ve ileri dönemde koma ortaya çıkar.

Alkaloz yapan durumlar ve başlıca belirtileri: Metabolik alkaloz, karaciğer yetmezliği, nazogastrik emme ("suction"), hiponatremi, hiperaldosteronizm gibi durumlarda ve diüretik veya kortikosteroid ilaçlarla tedavi sırasında meydana gelir. Bunlar ayrıntılı olarak Tablo 50.2'de belirtilmiştir. Hücreler metabolizma sırasında vücut sıvılarının pH'sini etkileyebilecek bazik bir madde üretmediklerinden, metabolik asidozun aksine, metabolik alkalozun **direkt nitelikte endojen bir nedeni yoktur.** Kanda HCO_3^- düzeyinin yükselmesi genellikle efektif sıvı hacminin azaldığı durumlarda böbreklerden yeterince bikarbonat itrah edilememesi sebebiyle olur. Başlıca belirtileri periyodik soluma (Cheyne–Stokes soluması), hipokalemi, çizgili kas krampları ve ileri dönemde konvülsiyonlardır. Saline yanıt verip vermeme durumuna ve idrarla atılan klorür konsantrasyonuna göre iki alt-gruba ayrılır (Fukagawa ve diğ., 2007):

(i) Saline-yanıt veren metabolik alkaloz: En sık görülen metabolik alkaloz tipidir; idrarda klorür atılımı azalmıştır (10 mEq/L>). Ekstraselüler hacim büzülmesi ve genellikle hipokalemi vardır. %0,9 sodyum klorür infüzyonu ile hipovolemiyi düzeltmek ve potasyum klorür verilerek hipokalemiyi düzeltmek suretiyle tedavi edilir. %0.9'luk fizyolojik sodyum klorür solüsyonunun Na+ içeriği (155 mEq/L) ekstraselüler sıvınınkine göre biraz fazla, klorür içeriği aynı değerde (155 mEq/L) olmasına karşın ekstraselüler sıvınınkine göre çok fazladır. (ii) **Saline-yanıt vermeyen metabolik alkaloz:** Genellikle primer hiperaldosteronizm veya hiperreninizm gibi vücutta mineralokortikoid etkinliğinin arttığı durumlarında görülür. Ekstraselüler sıvı hacmi artmış ve çoğu zaman arteriyel kan basıncı yükselmiştir. Böbrekten sodyum klorür itrahı ve idrarda klorür konsantrasyonu artmıştır (idrarda klorür > 20 mEq/L). Glomerüler filtrasyon hızı azalmış hastalarda ağızdan fazla miktarda bikarbonat alındığında da görülür. Tedavisi için mineralokortikoid salgılayan tümör çıkartılır veya aldosteron salgılanmasını azaltan ADE inhibitörleri ya da aldosteron antagonisti spironolakton verilir. Primer aldosteronizm durumunda tedavi sadece hipokalemi düzeltilerek yapılabilir. Bu olgularda sodyum yükünü artırarak ödem oluşumuna yol açacağı için fizyolojik tuz solüsyonu infüzyonu kontrindikedir. Ödemle birlikte seyreden bu tip alkalozda böbreklerden bikarbonat iyonlarının itrahını artırmak amacıyla astazolamid (bkz. 48. Konu) kullanılabilir. Tedavinin etkinliği, idrarın kalevileşme derecesi takip edilerek ölçülebilir. Ancak, (i) asetazolamid toplayıcı kanallarda bikarbonat miktarını artırarak daha fazla potasyum kaybına sebep olabilir (hipokalemiyi ağırlaştırır) ve (ii) kronik respiratuvar asidozlu hastalarda eritrositlerdeki karbonik anhidrazı bloke ederek PCO_2'yi hafif miktarda artırır (akciğerlerden CO_2 atılmasını yavaşlatabilir). Bu durumun klinik olarak önemi olmayabilir; fakat solunum pompasına bağlı hastalarda pompada kalış süresini uzatabileceği ya da sınırdaki hipokalemiyi agrave edebileceği dikkate alınmalıdır.

Respiratuvar alkaloz (hipokapni) hipervantilasyon, havadaki oksijen konsantrasyonunun azalması (yüksek irtifaya çıkma gibi) ve hipoksemi gibi durumlarda ve solunum merkezi stimülanı ilaçların aşırı dozda verilmesi sırasında meydana gelir. **Başlıca belirtileri,** konfüzyon, tetani ve bayılmadır. Alkaloz, plazmada Ca^{2+}'un proteinlere bağlanmasını artırarak hipokalsemi yapar; bu nedenle tetani eğilimi yaratır. Respiratuvar alkaloz durumunda kompansasyon için hidrojen iyonları, intraselüler kompartmandan, hücre içinde H_2PO'ün HPO_4^{2-}'e çevrilmesi suretiyle, ekstraselüler sıvıya, bu arada plazmaya kaydırılır. Hücre içindeki fosfat tamponlama sistemi, düşük kapasitelidir; şöyle ki plazma Pa_{CO_2}'sinin her bir 10 mm Hg'lik düşmesi için plazma HCO_3^-konsantrasyonunda ancak 3.5 mEq/L'lik bir azalma yapar. Bu nedenle, söz konusu mekanizma ağır respiratuvar alkalozda pH'yi normale döndüremez. Bu durumun tedavisi için **dışardan asidleştirici solüsyon verme** yoluna gidilmez. Solunum havasında CO_2 konsantrasyonunu yükselterek plazma Pa_{CO_2}'sini yükseltme yaklaşımı-

na başvurulur. Anksiyeteye bağlı respiratuvar alkaloz durumlarında, anksiyetenin azaltılması ya da hastanın sakinleştirilmesi alkalozun düzelmesi için yeterli olabilir.

Bu bölümde asid–baz dengesi ile ilgili denklem ve kavramlar, temelleri 20. yüzyılın başlarında Henderson ve Hasselbach tarafından atılmış olan klasik (geleneksel) model esas alınarak ele alınmıştır. 1980'lerden itibaren asid–baz bozukluklarının analizi, yorumu ve sınıflandırılması için Stewart modeli gibi yeni yaklaşımlar gündeme gelmiştir (bu konuda Stewart, 1981 ve 1983'e bakılabilir). Ancak klasik Henderson-Hasselbach yöntemi klinik uygulamada halen daha en yaygın kullanılan yöntemdir.

ASİDOZ DURUMLARININ TEDAVİSİ İÇİN KULLANILAN SOLÜSYONLAR

1. Sodyum bikarbonat solüsyonu: İzotonik sodyum bikarbonat solüsyonu % 1.3'lüktür. % 2–8.4 oranında sodyum bikarbonat içeren hipertonik solüsyonlar genellikle doğrudan doğruya değil, diğer sıvıların içine katılarak i.v. infüzyonla kullanılabilirler; çökmeye neden olabileceği için kalsiyum veya magnezyum içeren solüsyonlara karıştırılmamalıdır. % 0.15–0.30 sodyum bikarbonat ve % 0.3–0.4 sodyum klorür içeren kombine solüsyonlar da kullanılabilir.

Asidozun, sodyum bikarbonat solüsyonu ile tedavisi sırasında, plazma bikarbonat düzeyinin normal düzeye değil, yaklaşık 15 mEq/L'ye çıkarılması ve böylece asidoza bağlı olarak gelişen santral sinir sistemi ve kalp bozukluklarının düzeltilmesi öngörülür. Asidoz eğer artmış anyon açıklı tipte ise sadece primer etkenin ortadan kaldırılması ile düzeltilebilir. İster normal ve isterse artmış anyon açıklı tipte olsun plazma bikarbonat düzeyi 10–12 mEq/L'nin veya kan pH'si 7.1'in altına düşmüşse kalevileştirici bir solüsyon, tercihan sodyum bikarbonat solüsyonu, i.v. yoldan verilir. Verilecek **bikarbonat miktarı, bikarbonat defisiti**ni gösteren aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

Bikarbonat defisiti, mEq = (24 – plazma bikarbonat düzeyi, mEq/L) x 0.5 x vücut ağırlığı (kg)

Bu formülden bulunan miktarın **yarısının** verilmesi, plazma bikarbonat düzeyinin yukarıda belirtilen 15 mEq/L'lik hedef düzeye çıkarılmasını sağlar. Dozun geri kalan yarısı ise takip eden 24 saat içinde verilir. Yukarıdaki formül bikarbonat açığını tahmin etmekte kullanıldığından parametreler değiştirilerek farklı hesaplamalar yapılabilir. Bunlardan birinde 24 (normal plazma bikarbonat konsatrasyonu) yerine 15 konulmuştur, diğerinde ise vücut ağırlığı 0.5 ile değil 0.25 ile çarpılır. Bu modifiye formüllerden bulunan miktarın tümü verilir. Çarpım faktörü 0.5'in ağır olgularda 0.8'e çıkarılmasını öngören algoritmalar da bulunmaktadır. Esas amaç, tedavi sırasında aşırıya gidip alkaloz olmasını önlemektir. Bu nedenle açığın, pH'yi 7.2, bikarbonat konsantrasyonunu da 10 mEq/L civarında tutacak şekilde hesap edilmesi yeterlidir.

Asidozun bikarbonat solüsyonu ile **çok çabuk bir şekilde düzeltilmesinden sakınmak gerekir.** Çünkü asidoz genellikle yavaş geliştiği için santral sinir sistemi düşük pH'ye dengelenmiştir. Bikarbonat solüsyonu verilmeye başlandığında, beyinde ekstraselüler sıvının ve BOS'un pH'sinin yükselmesi plazmadakine göre yavaş olur. Hızlı bikarbonat yüklenmesi, BOS'un ve beyin ekstraselüler sıvısının bikarbonat düzeyinin yükselmesine zaman bırakmadan, kan bikarbonat düzeyini yükseltir ve böylece BOS'ta ve beyinde göreli bir asidoz oluşturur. Bu durum bilinç kaybı, konvülsiyonlar, koma ve hatta ölüme neden olabilir. Ayrıca sodyum bikarbonat veya benzeri bir madde solüsyonu uygulanırken **plazma K^+ düzeyinin izlenmesi** gerekir. Plazma pH'sinin yükselmesi ekstraselüler potasyumu hücre içine kaydırılabilir ve pH hızlı yükselirse ağır semptomatik **hipokalemi** oluşabilir. Kronik böbrek yetmezliği varsa bikarbonat tedavisi, kalsemide hipokalemiye bağlı düşüklüğü daha da artırabilir ve tetani oluşturabilir; ayrıca, sıvı ve Na^+ yüklenmesi nedeniyle sodyum bikarbonat, eğilimi bulunan olgularda akut konjestif kalp yetmezliği meydana getirebilir. Ancak, kronik böbrek yetmezliği, asidoz yapacak kadar ağırsa hastada zaten, genellikle hemodiyaliz programına başlanılmıştır; hastada kronik sodyum ve su yüklenmesi bulunduğu için bu durumda, acil durumlar hariç, bikarbonat solüsyonu verilmez, diyalizatın bikarbonat konsantrasyonu ayarlanarak pH, hemodiyalizle düşürülür.

Respiratuvar asidozda vücutta karbondioksid retansiyonuna yol açan ve alveollerin ventilasyonunu kısıtlayan akciğer hastalığının düzeltilmesi esastır.

Diyabetik ketoasidoz ve laktik asidozda ise H+ iyonlarının fazlası dışarıdan verilen bikarbonat iyonları ile nötralize edildiğinde, anyonik kısımlar olan beta-hidroksibütirat ve laktat birikir. Oysa altta yatan metabolik hastalığın tedavisi ile vücut normal fizyolojik mekanizmalarla daha fazla bikarbonat üreterek asidozu kendi imkanları ile yenebilir. Bu nedenle adı geçen durumlara bağlı asidoz tedavisinde pH 7.1'in altına düşmedikçe bikarbonat tedavisi uygulamaktan kaçınılmalıdır.

2. İzotonik (1/6 molar) sodyum laktat solüsyonu: Laktat iyonu karaciğerde asetik asid üzerinden karbon dioksid ve böylece bikarbonata dönüşür. O halde sodyum laktat gerçekte **bikarbonat prekürsörü**dür. Ancak kanda laktik asid düzeyinin yükseldiği laktik asidoz hallerinde, sodyum laktat yerine, sodyum bikarbonat solüsyonu kullanılmalıdır. Aynı şekilde, karaciğer yetmezliği hallerinde laktat bikarbonat'a dönüşemez ve laktat verilince asidoz azalmaz, aksine laktik asidoz gelişebilir; bu durumda da sodyum laktat yerine sodyum bikarbonat solüsyonu kullanmak gerekir. Artık metabolik asidozda i.v. infüzyon yoluyla kullanılmamaktadır. Türkiye'de infüzyonluk solüsyou pazarlanmamıştır. Kalevileştirici solüsyonlar, kinin ve flekainid gibi antiaritmiklerin serum konsantrasyonlarını artırabieceğinden ilaç etkileşmeleri açısından dikkat edilmelidir.

Sodyum laktat, sodyum bikarbonatın aksine ısıya dayanıklı olduğu için steril solüsyonu, gerekirse hastane eczanelerinde kolay hazırlanır ve stabilitesini iyi korur. Ancak sodyum laktat solüsyonu yukarıda değinilen laktik asidoz riski nedeniyle genellikle bikarbonat solüsyonuna tercih edilmez.

3. Hipertonik (molar) sodyum laktat solüsyonu: Hipertonik laktat solüsyonu, dehidratasyonsuz ve sıvı kısıtlanması öngörülen asidoz hallerinde tercih edilen preparat-

tır. Kullanılmadan önce en az iki kez dilüe edilmesi gerekir.

4. Sodyum sitrat ve disodyum hidrojen sitrat: Hafif asidoz hallerinde ağızdan 2–4 saatte bir 1–2 gram dozunda verilebilir. Sitrat anyonu vücutta oksidlenerek bikarbonat oluşturur:

$$Sitrat^- + O_2 \longrightarrow CO_2 + H_2O + HCO_3^-$$

5. Sodyum sitrat ve sitrik asid solüsyonu (Shohl solüsyonu): Ml'de 1 mEq sodyuma ve bikarbonata eşdeğer sodyum sitrat ve sitrik asid içeren solüsyondur. Renal tübüler asidoz ve diğer nedenlere bağlı kronik metabolik asidoz olgularında ağızdan kullanılır. Ağır böbrek yetmezliğinde sodyum yükünü artırdığından, ağır karaciğer yetmezliğinde ise bikarbonat iyonu dönüşümü bozulduğundan kontrindikedir. Geğirme yapmaması nedeniyle sodyum bikarbonata tercih edilir; yüksek dozda bulantı ve diyare yapabilir. 5 ml'lik bir kaşık solüsyonda 500 mg sodyum sitrat dihidrat ve 334 mg sitrik asid monohidrat vardır.

6. Trometamin solüsyonu: Tris–buffer ve THAM adlarıyla da bilinir. Hidrojen iyonu akseptörüdür. Respiratuvar asidoz olgularında 0.3 molar solüsyonu intravenöz yoldan kullanılır. Karbon dioksidle kompleks yaparak onu da bağlayabilir. Metabolik asidoz olgularında ise diğer ilaçlara göre bir üstünlüğü yoktur. Halen deneysel bir ilaç sayılır. Kullanılışına Kitabın 11. Baskısında değinilmiştir (bkz. s.581).

ALKALOZ DURUMLARININ TEDAVİSİ İÇİN KULLANILAN SOLÜSYONLAR

Metabolik alkaloz tedavisinde aşağıdaki asidleştirici solüsyonlar da tedavide fayda sağlayabilir; ancak esas tedavinin altta yatan patolojik sebebin düzeltilmesi olduğu unutulmamalıdır:

1. Amonyum klorür'ün izotonik (1/6 molar) solüsyonu: Metabolik alkalozda intravenöz yoldan verilebilir. 1 g amonyum klorür 70 kg'lık bir erişkinde yedek alkaliyi % 1.1 hacim azaltır. Özellikle (pilor stenozu gibi) belirgin klorür kaybı ile birlikte olan ağır alkaloz olgularında parenteral amonyum klorür verilmesine başvurulur. Fazla ağır olmayan durumlarda amonyum klorür günde 4 g dozunda enterik–kaplamalı tablet (0.5 g'lık) şeklinde **ağızdan** verilir. Amonyum klorür karaciğerde metabolize edilerek eşdeğer miktarda H^+ oluşturur. Vücutta yaptığı asidleştirmenin mekanizmasına Kitabın 5. Baskısının 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1458). **İdrar yolları infeksiyonlarının** kemoterapötiklerle tedavisi sırasında idrarı asidleştirmek için günde 4 kez ağızdan 1–2 g verilmesi yeterli olabilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda vücut, amonyum iyonunu metabolize veya itrah edemediğinden kontrindikedir.

Amonyum klorür'ün 1/6 molarlık solüsyonu % 0.9'luk sodyum klorür solüsyonu içinde de hazırlanabilir. Her ne kadar bu solüsyon hipertonik ise de vücutta amonyum klorür metabolize edilip üre şeklinde kaybolduğundan, sonuçta izotonik olarak kabul edilebilir.

Amonyum klorür solüsyonları i.v. yoldan dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Aşırı dozda verildiklerinde koma, EEG değişiklikleri ve konvülsiyonlar gibi santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkabilir; karın krampları, diyare (oral kullanımda), elektrolit bozuklukları ve asidoz görülebilir.

2. Arginin hidroklorür: Karaciğerde metabolize edilmesi sonucu, amonyum klorürünkine benzeyen bir mekanizma ile, hidrojen iyonu oluşturur. Alkaloz hallerinde 20 g ilacın 50 ml steril distile suda çözmek suretiyle hazırlanan solüsyonu kullanılır. Bu solüsyon 1/2–1 L izotonik dekstroz solüsyonu ile karıştırılarak 4 saatten kısa olmayan bir süre içinde i.v. infüzyon yapılır. Karaciğer yetmezliği olan olgularda kullanılmamalıdır; karaciğer koması gelişmesini kolaylaştırır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. ASİDOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

a) Sodyum bikarbonat solüsyonu:
- Sodyum Bikarbonat Ampul İ.V. (Galen): % 8,4 sodyum bikarbonat, 10 ml x 10 ve 100 ampul/kutu.
- Drogsan Sodyum Bikarbonat Ampul İ.V. (Drogsan): % 8,4 sodyum bikarbonat, 10 mlx 10 ve 100 ampul/kutu.
- Ayrıca, hastane eczanelerinde yaptırılabilir.

b) 1/6 Molar sodyum laktat solüsyonu müstahzarları:

i) Sadece sodyum laktat içerenler:
- PF 1/6 Molar Sodyum Laktat Solüsyonu (Polifarma): % 1,87 sodyum laktat, 500 ml ve 1000 ml infüzyon şişesi.

ii) Sodyum laktat içeren dengeli solüsyonlar:
- % 5 Dekstroz Laktatlı Ringer Solüsyonu (İ.E. Ulagay): % 5 dekstroz, % 0,03 potasyum klorür, % 0,6 sodyum klorür, % 0,31 sodyum laktat ve % 0,02 kalsiyum klorür dihidrat, 500 ve 1000 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz.
- İzoleks P % 5 Dekstroz Solüsyonu (Osel): % 5 dekstroz monohidrat, % 0,13 potasyum klorür,% 0,26 sodyum laktat, % 0,026 dibazik poatsyum fosfat ve % 0,031 magnezyum klorür, 500 ml infüzyon şişesi, setli ve setsiz.

2. ALKALOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

a) Amonyum klorür müstahzarları:

i) Müstahzar olarak Türkiye'de bulunmaz; hastane eczanelerinde parenteral solüsyonu yaptırılabilir. Oral şekli eczanelerde kaşe içinde majistral reçete ile yaptırılabilir.

b) Arginin hidroklorür müstahzarları:

Türkiye'de halen tek başına müstahzarı pazarlanmamıştır.

V. BÖLÜM

SOLUNUM SİSTEMİ İLE İLGİLİ BAZI İLAÇLAR

51. KONU ANTİTUSİF İLAÇLAR, EKSPEKTORANLAR, MUKOLİTİK İLAÇLAR ve SURFAKTANLAR, 609
52. KONU BRONKODİLATÖR İLAÇLAR ve DİĞER ANTİASTMATİK İLAÇLAR, 619
53. KONU OKSİJEN ve DİĞER TEDAVİ GAZLARI, 641

51. Konu

ANTİTUSİF İLAÇLAR, EKSPEKTORANLAR, MUKOLİTİK İLAÇLAR VE SURFAKTANLAR

Giriş • Öksürük Olayı • I. Antitusif İlaçlar • 1. Opioidler • Kodein • Dionin • Dekstrometorfan hidrobromür • Diğerleri • 2. Diğer Antitusif İlaçlar • Levodropropizin • Difenhidramin • Klofedianol hidroklorür • Levoproksifen • İzoaminil • Klobutinol hidroklorür • Karbetapentan (pentoksiverin) sitrat • Oksolamin fosfat • Benzonatat • Diğerleri • Demulsent ilaçlar • II. Ekspektoranlar • İpeka (ipekakuanha) • Terpin • Gliseril Gayakolat (Gainfenezin) • Bromheksin klorür • Ambroksol • Tuz Ekspektoranlar • Tole Balsamı (Baume de Tolu) • Poligala ve Scilla (Adasoğanı) • III. Mukolitikler • Asetilsistein • Karbosistein • IV. Surfaktanlar •Surfaktan Preparatları • Müstahzar Örnekleri •

Antitusif ilaçlar, öksürüğü şiddet ve sıklık bakımından azaltan ilaçlardır. Öksürük normal kimsede de varolan koruyucu veya savunucu (defansif) fizyolojik bir reflekstir; istek ile veya istek–dışı olarak gerektiği zaman aktive edilir. **Tek bir öksürük eylemi;** hızlı ve derin bir insipirasyon, onu izleyen ve glottis kapanmış durumda oluşan zorlu bir ekspirasyon ve birden glottisin açılması sonucu havanın, ve varsa, trakeobronşiyal lumen içeriğinin, hızla dışarı atılmasından ibarettir. Öksürük sırasında glottis kapalı iken bir an için yapılan zorlu ekspirasyon sırasında intratorasik basınç 300 mm Hg'ye çıkabilir. İnsanda bu temel kalıbın modifikasyonuna bağlı belirli bazı **patolojik öksürük tipleri** ayırt edilir ve bunların tanısal değeri bulunabilir. Öksürük dışında **trakeobronşiyal yolun temizlenmesine** yarayan ve öksürüğün aksine arada bir değil, devamlı etkinlik gösteren diğer bir mekanizma, epitel hücrelerinin lumene bakan yüzlerindeki kirpiklerin larenks yönünde yaptığı süpürme yani **mukosiliyer transport** mekanizmasıdır. Öksürük, trakea, larenks ve büyük bronşların temizlenmesini sağlayan ana mekanizmadır, bunda mukosiliyer transport ikincil rol oynar. Ufak bronşların ve bronşiyollerin temizlenmesinde ise ana mekanizma mukosiliyer transporttur. Epitel hücrelerinin muskarinik (kolinerjik) ve beta–adrenerjik (β_2) reseptörlerinin uyarılması bu olayı hızlandırır.

Öksürük olayı

Öksürük çoğu zaman solunum yollarının, veya onun dışında kalan belirli bazı yerlerin, irritasyonu sonucu oluşur. İnsan ve bazı deney hayvanlarında uyarılmaları sonucu kolayca öksürüğe neden olan solunum yolu bölgeleri, solunum yolunun proksimal kısmında yer alan larinks, trakea, karina ve büyük bronşların mukozasıdır. Solunum ağacının daha derin (yani alveollere yakın) distal bölgelerinin uyarılması o kadar kolay öksürük oluşturmaz. Plevra, periton, diyafragma, dış kulak yolu ve orta kulak epiteli ve mediastinumun uyarılması da öksürüğe neden olur. Bütün bu sayılan yerlerde bulunan ve uyarılması sonucu aferent sinirlerde, öksürüğe neden olan uyarıyı başlatan reseptörler **kemo– ve mekanoreseptör**lerdir; başka bir deyişle kimyasal etkenlerle veya mekanik etkenlerle uyarılırlar.

Kapsaisin'in seyreltilmiş (0.1–100 μM) solüsyonunun aerosolu, hava yolu mukozasındaki aferent C sinir lifi uçlarında nöron membranı içine yerleşmiş olan ve bir reseptör-iyon kanalı kompleksi olan vaniloid reseptörlerinin katyon kanallarını (yeni adıyla geçici reseptör potansiyeli V_1, $TRPV_1$ ve benzerlerini bkz. s. 610) açarak ve bu uçlardan P maddesi, nörokinin A ve B gibi nöromediyatörleri salıvererek bu sinirleri uyarır ve öksürük refleksini tetikler. Diğer bazı nöromediyatörler ve otakoidler de öksürüğün doğal olarak tetiklenmesinde rol oynarlar. Distile suyun veya sitrik asidin (1–1000 mM) izotonik solüsyonunun nebülizörle inhale edilmesi, çabuk adapte olan streç reseptörlerini stimüle ederek öksürük yapar. Öksürükle ilgili uyarıların büyük kısmı vagus siniri içindeki **afferent sinir lifleri** ile taşınır. İnsan ve deney hayvanlarında bilateral vagotomi öksürük refleksini büyük ölçüde veya tümüyle ortadan kaldırır.

Beyin sapında 4. ventrikülün tabanında medulla oblangata ve pons içinde öksürük ile ilgili uyarıları taşıyan sinir liflerinin sonlandığı nöron topluluklarından oluşan bir **öksürük merkezi**'nin varlığı genellikle kabul edilir. Kedide bu yerlerin, elektriksel olarak stimüle edildiklerinde öksürük yaptıkları gösterilmiştir (Chou ve Wang, 1975). Bu merkez, öksürük ile ilgili çeşitli kasların (diyafragma, interkostal kaslar ve karın ön duvarı kasları gibi) eşgüdümlü bir şekilde çalıştırılmasını sağlar. Öksürük merkezindeki nöronlar solunum merkezinin mutad kimyasal stimülanları olan CO_2 ve pH'ye duyarlı değildir.

Opioid (morfin–benzeri) ilaçlar, morfin dahil, öksürük merkezi üzerinde belirgin inhibisyon yaparlar. Buradaki nöronlarda bu ilaçların yaptığı inhibisyona **opioid reseptörler** aracılık eder. Ancak sözkonusu nöronlarda μ reseptörleri yanmda, opioid reseptörlerin 3 klasik tipi (bkz. 54. Konu) dışında kalan ve varlıkları tartışmalı olan "öksürük -baskılayıcı" (cough supressant) tipteki hipotetik reseptörlerin de bulunduğu ileri sürülmüştür. Öksürük–baskılayıcı tipteki reseptörlerin iki önemli özelliği morfin antagonisti nalokson ile bloke edilmemeleri ve diğer opioid reseptör tiplerine göre daha az stereoselektif olmaları ve bu nedenle opioid ilaçların hem dekstro izomeri ve hem de levo izomeri olan ilaçlar tarafından önemli ölçüde aktive edilmeleridir. Oysaki morfinin analjezik etkisinde rol oynayan μ reseptörler, bu ilaçların sadece levo izomerleri tarafından etkilenirler. Kodein ve dekstrometorfan esas olarak öksürük–kesici tipteki reseptörler üzerinden inhibisyon yaparlar ve antitusif etkileri nalokson ile önemli ölçüde bloke edilemez. Morfin ve metadon gibi ilaçlar μ tipi reseptörler üzerinden inhibisyon yaparlar; bunların antitusif etkisi naloksonla bloke edilir. Bazı opioid ilaçlar kappa alt–tipi reseptörleri aktive ederek öksürük merkezini inhibe ederler; bunlar naloksonla kısmen bloke edilebilirler.

Solunum yollarını veya onun dışında kalan bazı yerleri ilgilendiren bir takım hastalıklarda, öksürük refleksi aktive edilir, istem–dışı olarak ve hastayı taciz edecek şekilde öksürük oluşabilir. Bu hastalıklar Kitabın 6. Baskı, 2. Cildinde gösterilmiştir (bkz. s. 1567). Son zamanlarda aşikar bir nedene bağlı olmayan kronik idiyopatik öksürük durumu da tanımlanmıştır; öksürük refleksi ile ilgili duyusal sinirlerin aşırı duyarlılığı veya hiperestezisi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır.

Öksürük tedavisinde genel ilke, ona neden olan primer hastalığın tedavisidir (üst ve alt solunum yolu infeksiyonlarının antimikrobik tedavisi gibi). Bol balgam çıkarmanın eşlik ettiği prodüktif öksürük için, eğer hastanın uykusunu bozacak kadar şiddetli değilse, antitusif ilaç kullanılmasından mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Böyle bir durumda balgamın atılmasının önlenmesi hastalığın uzamasına neden olabilir.

Öksürük olayına eşlik eden refleks olaylar: Öksürük refleksine aşağıdaki iki olay eşlik eder:

(i) Bronkokonstriksiyon: Yavaş gelişir ve öksürüğe oranla daha uzun devam eder. Nöromediyatörleri arasında asetilkolin, adenozin, bradikinin, histamin ve diğer bazı otakoidler bulunur. Fizyolojik yararı tartışmalıdır. Öksürük esnasında gelişen basınç ve hava hareketine karşı ufak bronş ve bronşiyollerin dayancını arttırdığı ve dışardan giren madde partiküllerinin bronş ve bronşiyollerin çeperine çarpmaları (impaksiyon) sonucu tutulmalarını kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Öte yandan bronkokonstriksiyonun, öksürük refleksinin fasilitasyonuna neden olmak suretiyle, sakınca oluşturduğu da ileri sürülmüştür; bu görüş, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astma hastalarında öksürük tedavisinde yardımcı olarak bronkodilatör ilaçların (salbutamol ve ipratrepium bromür gibi) kullanılmasının nedenlerinden birini oluşturur. Aşağıda belirtildiği gibi mikrobik iltihap veya alerji de bronkokonstriksiyona katkıda bulunur.

(ii) Mukus salgılanması: Mukus jel niteliğinde viskoelastik bir madde karışımıdır; içinde egemen olan madde, yan dallı zincir şeklinde bir makromoleküle sahip olan bir mukoprotein (glikoprotein) türüdür. Trakeobronşiyal mukozada günde 100 ml'den fazla mukus salgılanır. İlginç olarak solunum yolları mukozasını örten mukus ile vücudun diğer yerlerindeki (sindirim kanalı, uterus serviksi vb. gibi) mukus, yapıca benzer maddelerdir. Solunum yolları mukozasında mukus, esas olarak, mukus bezlerinin hücreleri ve mukoza epitelindeki "goblet" hücreleri tarafından salgılanır. Submukozal bezlerde bulunan seröz hücreler sulu bir sıvı salgılarlar.

Larenks ve trakeobronşiyal sistemin öksürük oluşturacak derecede uyarılması refleks yolla trakea mukozasında mukus salgılanmasını artırır. Bunun koruyucu niteliğinin bulunduğu iddia edilmiştir; öte yandan salgının fazlalığı öksürüğe neden olur. Bu durum, bazı olgularda ekspektoran ilaçların yararının tartışmalı olmasının nedenlerinden birini oluşturur. Refleks mukus salgılanmasının nöromediyatörü olabilecek çeşitli endojen maddelerin hava yollarında salgıyı artırdıkları bildirilmiştir. İnsanda mukus salgılanmasının kısmen otonom sinir sistemi tarafından kontrol edildiğine inanılmaktadır (bkz. 7. Baskı 2. Cilt, s. 1552).

Diğer etkenler: Yukarıda normal durumda aktif olan fizyolojik öksürük refleksi ile ilgili olaylardan ve nöromediyatörlerden söz edilmiştir. Solunum sistemini irrite eden gaz, buhar ve tozlar veya mukozadaki çeşitli nedenlere bağlı iltihap olayları da kısmen sinirleri etkilemek suretiyle ve kısmen de diğer nedenlerle öksürük refleksini aktive ederler. Bu etkenler tarafından mukozada aktive edilen mast hücrelerinden ve iltihap sırasında mukozada toplanmış iltihap hücrelerinden histamin, lökotrienler (özellikle LTC_4, LTD_4 ve LTE_4), hidroksieikozatetraenoik asidler (HETE'ler), prostaglandinler, tromboksan A_2, çeşitli kemotaktik faktörler ve serbest oksijen radikalleri salıverilir. Bu maddelerin çoğu ve endotelin-1 güçlü bir bronkokonstriksiyon yaparlar, mukus salgılanmasını stimüle ederler ve aferent sinir uçlarını uyarabilirler. Ayrıca bronş çeperi ve akciğer dokusunda damar permeabilitesini artırarak ödem oluşturabilirler. Aynı etkenler, bronşiyal astmada mediyatör görevini yaparlar. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçlar normal kimselerde ve astmalılarda mukozada bradikinin ve olasılıkla taşikininlerin birikmesine neden olarak öksürük yapıcı (tusojenik) uyarılara karşı duyarlığı artırırlar ve öksürük refleksini fasilite edebilirler; bir yan tesir olarak spontan kuru öksürüğe neden olabilirler. Tesir olarak spontan kuru öksürüğe neden olablirler.

Son zamanlarda, güçlü öksürtücü etkiye sahip maddeler olan bradikinin, kapsaisin (kırmızı biberin acılığını veren alkaloid) ve yükselmiş H^+ konsantrasyonu ile aktive edilen duyusal sinir uçlarında yerleşmiş bir reseptör potansiyeli familyası bulunmuştur. Eskiden vaniloid reseptörü diye adlandırılan **"geçici reseptör potansiyeli** ("transient receptor potential") **V1**'i (TRPV1) **ve benzerlerini inhibe eden TRP antagonistlerinin** bu potansiyelleri oluşturan reseptör-iyon kanalı komplekslerini bloke ettikleri ve güçlü antitusif etki yaptıkları gösterilmiştir. Dokuda oluşan oksidatif strese veya solunum yolunu tahriş eden maddelere karşı bu kanalların duyarlığı iltihap etkeni sitokinler tarafından artırılır. Antitusif etkili bu tür antagonistler arasında baklofen (aynı zamanda $GABA_B$ reseptör agonisti, bkz. 54. ve 58. Konu) ve teofilin benzeri bir doğal metilksantin türevi olan teobromin bulunur. Ancak TRPV1 antagonisti sentetik ilaçlar ısı düzenini bozdukları ve hipertermi yaptıkları için klinik kullanıma girememişlerdir. Böyle bir riski olmayan maddelerin ilaç olarak geliştirilmesine çalışılmaktadır.

Antitusif etkiyi değerlendirme ve kullanılan deneysel yöntemler: Antitusif ilaçlar insanlarda denenmeden önce deney hayvanlarında öksürük yapıcı aerosoller inhalasyonla verilerek oluşturulan deneysel öksürüğe karşı değerlendirilirler. İnsanlardaki değerlendirilmeleri de aynı yöntemle oluşturulan deneysel öksürüğe karşı, klinik farmakolojide kullanılan bir deyimle yerini-tutucu uç-noktalar üzerinden yapılır. Klinik uç–nokta bakımından yani hastalardaki öksürüğü geçirme bakımından bazı öksürük ilaçları eskiden beri kullanıldıklarından dolayı insanlarda pek denenmemiştir. Sentetik ilaçlardan bazılarının plasebodan daha etkili olduğu yeterince kanıtlanmamıştır. Deneysel değerlendirme yöntemlerine Kitabın 6. Baskı 2. Cil-

dinde değinilmiştir. Ayrıca konu ile ilgili yeni bir referansa bakılabilir (Morice ve diğ., 2001).

I. ANTİTUSİF İLAÇLAR

Öksürük refleksini santral ve/veya periferik etkileri ile kısmen inhibe eden ilaçlardır. Öksürük, hava yollarını ve alveolleri koruyan ve savunan bir refleks olduğu için, hastalarda çoğu kez bunun tamamiyle kaldırılması değil, fakat sıklık ve şiddetinin azaltılması, böylece hastayı taciz etmeyen duruma getirilmesi hedeflenir. Bütün antitusif ilaçlar ağızdan kullanılırlar.

Antitusifler, **öksürük refleksini dört mekanizma ile deprese ederler:**

(i) Öksürük merkezinin inhibisyonu: Her ne kadar yukarıda belirtildiği gibi öksürük merkezi anatomik bakımdan iyice tanımlanmış bir yapı değilse de bazı antitusif ilaçlar beyin sapı düzeyindeki etkileri ile öksürük refleksini baskılarlar. Bazıları bu etkiyi solunum merkezinde belirgin bir depresyon yapmadan oluştururlar; genellikle öksürük merkezinin, ilaçların depresyon yapıcı etkisine solunum merkezinden daha duyarlı olduğu kabul edilir. İyi bir antitusif ilaç, akciğerin ventilasyonunu bozmaksızın öksürüğü deprese edebilmelidir.

(ii) Spazmolitik etki sonucu akciğerlerdeki öksürük reseptörlerinin duyarlığının azaltılması: Periferik etkili ilaçların bir grubu, bronşlar ve bronşiyoller üzerindeki spazmolitik etkileri nedeniyle, akciğerlerde öksürükle ilgili duyusal reseptörlerin duyarlığını dolaylı bir şekilde azaltırlar. Yukarıda belirtildiği gibi öksürüğe, refleks olarak gelişen bronkokonstriksiyon eşlik eder ve bu olay akciğerlerde, öksürük reseptörlerinin duyarlığının artmasına yol açar. Bronkodilatörler özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki öksürükte etkilidir.

(iii) Periferik yani akciğer ve diğer yerlerdeki aferent sinir uçlarının inhibisyonu: Bazı antitusif ilaçlar sistemik olarak uygulanabilen lokal anestezik ilaçlardır. Bunların tipik bir örneği günümzde pek kullanılmayan benzonatat'tır; ağız yolundan alınıp absorbe edildikten sonra akciğerlerdeki streç reseptörlerinin ve olasılıkla diğer duyusal reseptörlerin, lokal anestezik etkisi sayesinde, duyarlığını azaltır. Ayrıca lidokainin antiaritmik olarak kullanılması sırasında yapıldığı gibi, i.v. infüzyonla verilmesi de öksürük refleksini inhibe eder. Lokal anesteziklerin klasik şekilde uygulanması da öksürüğü baskılar; bunun bir örneği tanısal ve terapötik endotrakeal girişimler sırasında veya hava yollarına dokunan neoplazmalılardaki inatçı öksürüklerin tedavisinde önceden trakea mukozasına lokal anestezik (lidokain, bupivakain gibi) solüsyonu püskürtülmesidir.

(iv) Öksürük refleks yayına ait aferent sinir yolağında sinaptik aşırımın zayıflatılması: Afferent C liflerinin omurilikteki santral uçlarında P maddesi, nörokinin A ve B gibi nöromediyatörlerin salıverilmesini inhibe eden opioidlerin ve ayrıca olasılıkla bu uçlardan veya daha ötedeki nöronların uçlarından nöromediyatör salıverilmesini inhibe eden presinaptik $GABA_B$ reseptörlerinin agonisti olan maddelerin (klonazepam ve baklofen gibi) bu şekilde oluşan antitusif etkileri vardır. Yeni bir öksürük ilacı olan levodropropizin, hava yolu mukozasındaki afferent C tipi sinir liflerinin periferik uçlarından nöropeptid nöromediyatörlerin salıverilmesini inhibe ederek bu liflerin öksürük yapıcı uyarılara duyarlığını azaltır. Solunum yolu mukozasındaki duyusal sinir uçlarının "geçici reseptör potansiyeli V_1" adlı özel iyon kanallarının (eski adıyla kapsasin ile uyarılan vaniloid reseptörlerinin) ve benzerlerinin çeşitli etkenler tarafından aktive edilmesi de, yukarıda açıklandığı gibi öksürük refleksini tetikler. Bu olayı iltihap dokusunda oluşan **sitokinler** fasilite ederler.

Antitusif ilaçlar **opioidler** ve **diğer ilaçlar (non–opioidler)** diye iki gruba ayrılırlar.

1. OPİOİDLER

Morfin ve benzeri bazı güçlü narkotik analjeziklerin (opioidlerin) antitusif etkileri de güçlüdür; ancak bu ilaçların yan tesirlerinin fazlalığı ve özellikle bağımlılık yapabilmeleri, onların antitusif olarak kulanılmalarını sakıncalı kılar. Öksürüğü esas olarak, öksürük merkezini inhibe etmek suretiyle azaltırlar. Ayrıca, öksürük refleks yayının başlangıç kısmını oluşturan akciğer–çıkışlı afferent C liflerinin beyin sapındaki ve omurilik arka boynuzundaki akson uçlarından, P maddesi ve benzeri nöropeptid mediyatörlerin salıverilmesini inhibe etmelerinin de antitusif etkilerine katkısı vardır. Opioidlerden antitusif ilaç olarak, bağımlılık yapma ve solunum merkezini deprese etme yeteneği düşük olan bazı ilaçlar kullanılırlar. Bunlar aşağıda belirtilmişler ve bazılarının günlük dozlamları Tablo 51.1'de gösterilmiştir.

Kodein

Kimyaca metilmorfin (morfin 3–metil eter)'dir. Morfin'in fenolik OH grubunun metillenmesiyle oluşur. Kodein afyon (opyum) içinde aşağı yukarı % 0.5 oranında doğal olarak bulunur. Haşhaş kapsülünden veya afyondan ekstraksiyonla elde edilir veya morfinin metillenmesi ile ya-

TABLO 51.1 Antitusif ilaçlardan bazılarının dozlamı[1]

İlaç	Erişkin	6-12 yaş	2-6> yaş
Kodein	10-20 mg/4-6 sa (120 mg)	5-10 mg/4-6 sa (60 mg)	2.5-5 mg/4-6 sa (30 mg)
Dekstrometorfan hidrobromür	10-20 mg/4 sa veya 30 mg/6-8 sa (120 mg)	5-10 mg/4 sa veya 15 mg/6-8 sa (60 mg)	2.5-5 mg/4 sa veya 7.5 mg/6-8 sa (30 mg)
Difenhidramin hidroklorür	25 mg/4 sa (150 mg)	12.5 mg/4 sa (75 mg)	6.25 mg/4 sa (37.5 mg)

1. Bir günlük maksimum dozlar parantez içinde gösterilmiştir. Sa = saat.

rı–sentez suretiyle yapılır. Kontrola tabidir (ikinci listede, bkz. 15. Konu); fakat uluslararası ve Türkiye'deki mevzuata göre belirli bazı müstahzarları "uyuşturucu" sayılmaz.

Kodein'in hem levo ve hem de dekstro izomeri **antitusif etkinlik** gösterir; ancak levo şeklinin gravimetrik etki gücü, dekstro şekline göre yaklaşık 6 kez daha fazladır. Diğer opioid ilaçlar gibi analjezik etkisi de vardır (bkz. 64. Konu). **Analjezik etkisi** μ reseptörleri üzerinden olur; öksürük kesici etkisinde ise olasılıkla μ reseptörlerden çok, öksürük–baskılayıcı reseptörler rol oynarlar. Antitusif etkisi analjezi yapmak için gereken dozdan daha düşük dozlarda ortaya çıkar. Dekstro izomerinin analjezik etkinliği yoktur. Toksik dozlarda kodein solunum merkezini de deprese edebilir; bu olay akut kodein intoksikasyonda ölüm nedenini teşkil eder. Nalokson injeksiyonu kodein'in öksürük baskılayıcı etkisi dışında, bütün spesifik etkilerini tam olarak antagonize eder. Kodein gastrointestinal motiliteyi ve barsak mukozasının sıvı salgılamasını inhibe ederek **konstipasyon** yapar. Bu nedenle kodein **antidiyareik** ilaç olarak kullanılabilir ve bu amaçla kullanılan difenoksilat ve loperamid gibi ilaçların ucuz bir alternatifi sayılabilir. Kodein'in **öforizan (keyif verici) etkisi ve bağımlılık yapma potansiyeli** morfininkine göre düşüktür; ancak morfin ve heroin bağımlıları bu ilaçları bulamadıkları zaman, onların yerine kodeini genellikle yüksek dozda ağızdan veya injeksiyonla kullanabilirler. İnjeksiyonluk kodein müstahzarları halen Türkiye'de üretilmemektedir.

Ağız yolundan alındığında sistemik biyoyararlanımı yaklaşık % 65'tir. Karaciğerde O– ve N–demetilasyona uğrar; böylece, kısmen morfin ve norkodeine dönüşür. Bu dönüşümü yapan CYP2D6 enzimi genetik polimorfizm gösterir (bkz. 13. Konu). Bu metabolitler ve değişmemiş kodein; glüküronik asid konjügatı şeklinde idrarla atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 3–4 saattir. Adı geçen enzimi eksik olan az sayıda kişilerde kodein'in O–demetilasyonla morfine dönüşümü olmaz; analjezik etkinliği önemli ölçüde azalır.

Konstipasyon, sedasyon ve uyuşukluk hali kodein alanlarda görece sık görülen **yan tesirlerdir.** Mast hücrelerinden histamin salıverilmesine neden olur. Kodein, diğer opiyatlar* gibi, solunum yolları mukozasındaki bezlerin salgısını azaltır ve mukozada kuruluk yapar. Bu olay, havayolu mukozasındaki aferent sinir uçlarından salıverilen ve mukus salgılayan hücreleri stimüle eden P maddesi ve benzeri nöropeptidlerin salıverilmesinin inhibisyonuna bağlı olabilir. Ayrıca epitel hücrelerinin siliyumlarının hareketini (mukosilyer transportu) inhibe eder. Aşırı mukus salgılanması halinde kurutucu etkisinin yararı olabilir; bronkospazm hallerinde ise zararlı olabilir. Bronşiyal astma ve amfizem olgularında kullanılmamalıdır; balgamın atılmasını zorlaştırarak onun ötesindeki kısımda infeksiyon ve atelektazi tehlikesi yaratabilir.

Kodein antitusif olarak ağızdan bir kezde 10–20 mg (baz eşdeğeri) dozunda verilir, 4–6 saatte bir tekrarlanır. Analjezik olarak 30–60 mg dozunda kullanılır; 15 mg'ın altında tek başına analjezik etki yapmaz. **Kodein fosfat** suda çözünen şeklini teşkil eder, bunun antitusif dozu 15–30 mg'dır. Kodein fosfatın yaklaşık % 70'i kodeindir; şurup, eliksir vb. sıvı farmasötik şekilleri bununla yapılır. Son zamanlarda **kodein polistreks kompleksi** yapılmıştır; bu ilaç, kodeini yavaş salıverdiğinden uzun (12 saat) etkilidir. Bazı ülkelerde kodein fosfatın analjezik olarak kullanılan injeksiyonluk solüsyonu da vardır, ciltaltına injekte edilir. Mast hücrelerinden histamin salıverici etkisi oldukça güçlü (morfinden daha güçlü) olduğu için i.v. injekte edilmemelidir.

Dionin

Dionin, morfinin yarı–sentetik bir türevidir. Kimyaca etilmorfin hidroklorürdür. Antitusif etki gücü kodein'inkine aşağı yukarı eşittir. Kodein gibi karaciğerde morfine dönüşür. Analjezik etkisi de vardır. Antitusif olarak kodeininkine eşit dozda kullanılır.

Dekstrometorfan hidrobromür

Sentetik bir morfinan türevidir; yapıca morfine benzer. Sentetik antitusif ilaçlar içinde klinik bakımdan etkililiği kanıtlanmış iki ilaçtan biridir (diğeri levodropropizin), D–stereoizomer olması ve diğer yapısal özellikleri nedeniyle, klasik opioid reseptörlerine afinitesi düşüktür. Mü reseptörleri etkilemediğinden analjezik etki yapmaz. Öksürük–baskılayıcı tipteki reseptörleri etkileyerek öksürük merkezini inhibe ettiği ileri sürülmüştür. Ayrıca santral sinir sisteminde NMDA gibi glutamad reseptörlerini de antagonize eder. Antitusif etki gücü kodein'inkine eşittir veya daha fazladır ve biraz daha uzun sürer. Eşit antitusif etki yapan dozlarda bu iki ilaç SSS'de benzer derecede depresyon yapar; fakat dekstrometorfanın, kodeinden farklı olarak analjezik ve konstipasyon yapıcı etkisi yoktur. Mukozayı kurutmaz ve siliyumların hareketini bozmaz, solunum merkezini, yüksek dozları hariç, deprese etmez. İlaç bağımlılığı yapma potansiyeli çok düşüktür; uluslararası uyuşturucu kontrolu dışında tutulmuştur. Ancak tek başma dekstrometorfan içeren preparatlar Türkiye'de halen yeşil reçete kapsamındadır. Nadir olarak kötüye kullanıldığı bildirilmiştir.

Dekstrometorfan hidroklorür bir kezde 10–20 mg dozunda ağızdan kullanılır. Karaciğerde demetilasyon suretiyle inaktive edildiğinden karaciğer hastalarında dikkatli olunmalıdır. Kodeine göre biraz daha yavaş elimine edilir. Morfin ve kodein gibi vücutta histamin açığa çıkaran bir maddedir, bronşiyal astmalılarda kullanılmamalıdır.

Monoamin oksidaz inhibitörü ilaç alanlarda, morfin, kodein ve meperidin gibi dekstrometorfan'ın da çeşitli etkileri potansiyalize edilir ve bu etkileşmeye bağlı ölüm bildirilmiştir.

Yan tesirleri seyrek görülür ve hafiftir; hafif uyuşukluk, bulantı ve başdönmesi yapabilir. Aşırı dozda alındığında "acayip" davranışa veya toksik psikoza neden olduğu bildirilmiştir.

Folkodin: Yukarıdaki ilaçlar gibi yarı–sentetik bir opioiddir. Kimyaca morfoliniletilmorfin'dir. Folkodin'in

* Opyum (afyon)'dan elde edilen morfin, kodein ve bunların yarı–sentetik türevlerine **opiyatlar** adı verilir.

10 mg'ının antitusif etkisi, 15 mg kodeininkine aşağı yukarı eşittir, fakat daha uzun devam eder. Analjezik etkisi çok zayıftır ve bronş salgısını azaltmaz. Bağımlılık yapabilir, ancak bu bakımdan potansiyeli kodeininkinden daha düşüktür.

Günde 3–4 kez 5–10 mg dozunda ağızdan verilir. Boğmaca öksürüğüne karşı da etkili olduğu bildirilmiştir. Yan tesir insidensi kodein'inkinden belirgin derecede azdır.

Dihidrokodein bitartrat, hidrokodon bitartrat ve oksikodon hidroklorür: Daha güçlü antitusif ve analjezik etkili kodein ve morfin türevleridir (bkz. 7. Baskı 2. Cilt, s. 1556). Türkiyede preparatları pazarlanmamıştır.

Klonazepam: Antiepileptik olarak kullanılan bir benzodiazepin türevidir; opioid değildir (bkz. 68. Konu). Deney hayvanlarında güçlü antitusif etki yaptığı bulunmuştur. İnsanda antitusif olarak kullanılmaz. Presinaptik $GABA_B$ reseptörlerini aktive ederek, santral antitusif etkinlik gösterir.

2. DİĞER ANTİTUSİF İLAÇLAR

Bu gruptaki ilaçlar sentetik ilaçlardır ve genellikle periferik etkileriyle (spazmolitik ve/veya lokal anestezik etki) öksürük refleksini inhibe ederler. Difenhidramin, levopropoksifen ve klofedianolun spazmolitik etki yanında öksürük merkezi üzerinde inhibitör etkileri de vardır. Çoğunun etkililiği, özellikle çocuklarda, yeterli klinik denemelerle kanıtlanmamıştır.

Levodropropizin: Antitusif etkili rasemik bir ilaç olan dropropizin'in L–izomeridir. Havayolu mukozasındaki aferent C sinir lifi uçlarından P maddesi ve diğer nörokinin niteliğindeki nöromodülatörlerin salıverilmesini inhibe ederek öksürük yapan uyarılara karşı bu uçların duyarlığını azaltır. Öksürük merkezini etkilemez. Klinik etkililiği bakımından yeterince denenmiş, kodein ve türevlerine eşit ve dekstrometorfana göre daha etkili bulunmuştur. Günde 3 kez 60 mg dozunda kullanılır. Bulantı ve disepsi yapabilir. Opioid ilaçlara göre daha seyrek somnolans yapar.

Difenhidramin hidroklorür: Klasik antihistaminik (histamin H_1–reseptör blokörü) ilaçtır. Ayrıca öksürük merkezini inhibe etmek suretiyle antitusif etki yapar; bu bakımdan antihistaminik ilaçlar içinde en etkili olanıdır. Periferik antitusif etkisinin bulunması da olasıdır, fakat bu nokta henüz aydınlatılmamıştır. Erişkinlerde ağızdan 4 saatte bir 25 mg verilir. Klasik antihistaminik ilaçların olağan yan tesirleri olan sedasyon ve antikolinerjik (atropin–benzeri) yan tesirler oluşturur. Alkol ve hipnosedatif ilaçların SSS üzerindeki depresan etkisini artırır.

Klofedianol hidroklorür: Opioid tipte bir ilaç olmamakla beraber yapıca **metadona** benzer. Öksürük refleksini kısmen santral ve kısmen de periferik spazmolitik ve lokal anestezik etkileri ile baskılar. Etki süresi kodeininki kadardır. Günde 3–5 kez 20–30 mg alınır. En sık görülen yan tesirleri bulantı ve uyuşukluktur. Yüksek dozda antikolinerjik etki ve halüsinasyon yapabilir.

Levopropoksifen: Analjezik etkili bir ilaç olan dekstropropoksifen'in levo izomeridir; yapıca metadona benzer. Spazmolitik etkisi vardır. Ayrıca öksürük merkezini inhibe eder. Elli mg'ının antitusif etkisi 15 mg kodeininkine eşittir; 50–100 mg dozunda kullanılır. Lezzeti acı olduğundan, süspansiyon şeklindeki müstahzarı tatsız olan 2– naftalen sülfonat (napsilat) tuzu ile hazırlanır. Uyuşukluk, başdönmesi, bulantı, kusma, işeme gereksinimi, diyare ve görme bozukluğu yapabilir.

İzoaminil: Benzenasetonitril türevidir; yapıca metadona benzer. Baz şekli veya sitrat ya da siklamat tuzu kullanılır. Öksürük refleksini bronkodilatör etkisi ile baskılar. Etkinlik derecesi ve etki süresi kodeininkine yaklaşık olarak eşittir. Analjezik, sedatif veya solunum merkezini deprese edici etkisi bulunmaz. Dört saatte bir 45–90 mg (baz eşdeğeri) dozda verilir. Çocuklarda daha düşük dozda kullanılır. Uluslararası kontrol bakımından adiktif (bağımlılık yapıcı) bir ilaç sayılmamakla beraber, bir ara Türkiye'de yeşil reçete kapsamına alınmış ve sonra bundan kısmen vazgeçilmiştir. Yüksek dozlu preparatları hariç, normal reçete ile verilir ve reçetelerin eczanede saklanması gerekir.

Klobutinol hidroklorür: Yapıca izoaminil'e benzer. Öksürüğü baskılayıcı etkisi; spazmolitik ve lokal anestezik etkilerine bağlıdır. Günde 3 kez 40–80 mg dozunda verilir. Uyuşukluk, başdönmesi, uykusuzluk, bulantı ve karın sıkıntısı yapabilir. Solunum merkezini deprese etmez.

Karbetapentan (pentoksiverin) sitrat: Spazmolitik ve lokal anestezik etkinlik gösteren fenilsiklopentankarboksilat türevi bir ilaçtır. Ayrıca dekstrometorfan benzeri santral etkinlik gösterir. Antitusif etkinliğinin derecesi tartışmalıdır. Antikolinerjik yan tesirlere neden olur; bronş salgısını azaltır. Dozunu kontrol etme güçlüğü nedeniyle çocuklar için güvenli bulunmamıştır. Erişkinlerde günde 3–5 kez 15–30 mg dozunda verilir. Bu ilaca yapıca benzeyen **karamifen edizilat** da antitusif olarak kullanılır; zayıf etkilidir ve antikolinerjik yan tesirler oluşturur.

Oksolamin fosfat: Spazmolitik ve bronkodilatör etkisi vardır. Deney hayvanlarına kronik verilişinin mesane lezyonlarına neden olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda belirgin bir toksik etkisi yoktur. Günde 3--4 kez 125-200 mg dozunda kullanılır.

Benzonatat: Yapısı bakımından lokal anesteziklere, özellikle tetrakain'e benzer; onların çoğu gibi paraaminobenzoik asid esteridir. Sistemik alındığında akciğerlerdeki aferent sinir uçlarında ve öksürük refleksini tetikleyen reseptörlerde ve katyon kanallarında lokal anestezik etki yapar. Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Diğer antitusifler ve günlük dozları aşağıda gösterilmiştir:

Butamirat dihidrojen sitrat, 15-50 mg

Sodyum dibunat, 90-240 mg

Pipazetat, 120–160 mg

Demulsent ilaçlar: Çeşitli demulsent maddeler (gom arabik şurubu, meyan balı, gliserin gibi) ağız yolundan alındıklarında farenks mukozasını kaplayarak tahrişi azaltırlar ve buradan ve larenksten kaynaklanan öksürüğü azaltırlar.

II. EKSPEKTORAN İLAÇLAR

Ekspektoran ilaçlar, genellikle ağız yolundan sistemik olarak uygulanan ve solunum yollarında birikmiş balgamı

sulandırıp yapışkanlığını azalmak suretiyle öksürükle dışarı atılmasını kolaylaştıran ilaçlardır. Bunlara **mukokinetik ilaçlar** adı da verilebilir. **Mukolitik ilaçlar** (asetilsistein, karbosistein, metilsistein, erdostein, bromheksin ve ambroksol) ise ağızdan sistemik olarak verilmek veya inhalasyon suretiyle lokal uygulanmak (sadece asetilsistein) suretiyle genellikle proteolitik etkileriyle balgamı fazla yumuşatırlar.

Ekspektoran ilaçların bir kısmı, daha yüksek dozda alındıklarında kusturucu (emetik) olan ilaçlardır (ipeka, terpin hidrat ve amonyum klorür gibi). Bu **emetik ilaçlar** mide mukozasını tahriş ederek, refleks yoluyla, akciğerde solunum yolları mukoza bezlerinin salgısını artırırlar. Bunlara **indirekt etkili** ekspektoranlar denilir. **Bazı ilaçlar ise direkt etki gösterirler;** şöyle ki akciğerde mukoza bezleri tarafından lumene salgılanırlar; birlikte su salgılanmasını da artırırlar ve balgamın içine katılarak onun sulu kalmasını sağlarlar (gliseril gayakolat gibi). Diğer bazı ekspektoranlar ise **karma etkilidir,** hem direkt ve hem de indirekt etkileriyle balgamı sulandırırlar (iyodürler gibi). Deney hayvanlarında mide denervasyonunun, ağızdan verilen iyodürlerin solunum yollarında yaptığı salgı artmasını kısmen ortadan kaldırdığı gösterilmiştir; ayrıca iyodürler ağızdan değil de i.v. verildiklerinde sözkonusu etkilerinin pek belirgin olmadığı saptanmıştır.

Ekspektoran ilaçların etkili olabilmeleri için hastanın onlarla birlikte mümkün olduğu kadar bol su (veya sulu içecekler) alması gerekir. Buna uyulmadığı takdirde, ilaç etkisiz kalabilir. **Su,** bronş salgısını artırarak etki yapan iyi bir "ekspektoran"dır. Hastanın bulunduğu odanın havasının kuru olması, ekspektoran ilaçların etkinliğini azaltabilir;bu nedenle bazı durumlarda havaya su tanecikleri püskürten oda nemlendiricileriyle odanın havasının nemlendirilmesine de başvurulabilir. Ayrıca bir buhar makinasından çıkan sıcak su buharının inhale edilmesiyle, bu yapılamıyorsa banyoda kapıyı kapatıp sıcak su musluğunu açıp fiskiyeden çıkan su ile yaratılan buharlı ortamda bir süre kalmakla da balgam yumuşatılabilir. Kombine öksürük müstahzarlarının içinde bulunan antihistaminik ilaçların (difenhidramin, klorfeniramin ve mepiramin gibi), antikolinerjik yan tesirleri (bronş mukozasını kurutmaları) nedeniyle ekspektoranların etkisini engelleyebilecekleri de hatırda tutulmalıdır.

Ekspektoran ilaçların balgamsız kuru öksürükten çok, **balgamlı (prodüktif) öksürükte** yararlı oldukları genellikle kabul edilir; gerçekte bu konu tartışmalıdır. Şöyle ki kuru öksürükte hava yolu mukozasında koruyucu mukus tabakası incelmiş veya ortadan kalkmışsa mukoza, üzerinden geçen havanın ve irritan maddelerin etkisine daha duyarlı olur. Bu durumda ekspektoran ilaç verilerek mukus tabakasının oluşturulması öksürük refleksinin bastırılmasına yardımcı olabilir. Prodüktif öksürükte bronş salgısını sulandırmanın, balgamın öksürük ve mukosiliyer transport mekanizması ile atılmasını kolaylaştırma yönünden yararı olması yanında, aşırı salgının öksürük refleksini artırması gibi bir sakıncası da olabilir.

İpeka (ipekakuanha)

İpeka, Cephaelis ipecacuanhae bitkisinin kurutulmuş kök ve rizomlarından elde edilen bitkisel bir drogdur. Toz, ekstre, şurup ve sıvı ekstresi kullanılır. İçindeki aktif maddeler emetin ve sefaelin alkaloidleridir. İpeka preparatları, içindeki bu alkaloidlerden dolayı, ufak dozlarda ekspektoran ve yüksek dozda verildiklerinde ise kusturucu etki yaparlar. Ağızdan alınan ipeka'nın yapmış olduğu ekspektoran etki, mide mukozasını stimüle etmesi sonucu, refleks olarak bronş bezlerinin salgısını artırmasına bağlıdır.

İpeka tozunda % 2 oranında total alkaloid bulunur. Toz erişkinlere ağızdan 10–50 mg dozunda verilir. İpeka tozu öksürük tedavisinde, % 10 oranında ipeka tozu ve % 10 oranında afyon tozu ve % 80 inert madde içeren **Dover tozu** şeklinde daha ziyade kullanılır. Bu en ucuz antitusif/ekspektoran olan preparatın, Türkiyede uyuşturucularla ilgili hükümlere tabi tutularak üretimi dolaylı olarak engellenmiştir. Antitusif ve ekspektoran etkili olan bu karışım bir kezde 0.2–1 g dozunda verilir. **Türk Farmakopesindeki ipeka şurubu (TF),** 100 g'da yaklaşık 22 mg total alkaloid içerir ve erişkinlerde 4–8 ml dozunda günde 3–4 kez kullanılır. Yaklaşık 7 kez daha fazla alkaloid içeren A.B.D. Farmakopesindeki **ipeka şurubu (USP)**'nin bir kezlik ekspektoran erişkin dozu 0.5–1 ml'dir. Kompoze ipeka şurubu (sirop ve Desessartz) bir kezde 20 g dozunda verilir. 6–12 arasındaki çocuklarda yukarıdaki preparatlar yarı–dozda kullanılırlar. 6 yaşından küçük çocuklarda, ipekanın kardiyotoksisitesinin bu yaş grubunda belirginleşmesi nedeniyle, ipeka kullanılması tavsiye edilmez.

İpeka şurubu (USP), ağızdan alınan ilaç ve diğer toksik maddelere bağlı akut zehirlenmelerde 20–30 ml dozunda ağızdan verilerek mideyi boşaltmak için **kusturucu** olarak kullanılabilir (bkz. 14. Konu).

Terpin

Terebentin'in dihidrate kristalize türevidir. Ağızdan 4 saatte bir 0.2 g dozunda kullanılır; bir kezlik dozu 6–12 yaş arasındaki çocuklarda 100 mg ve 2–6 yaş arasındakilerde 50 mg'dır. Etki mekanizması ipekanınki gibidir.

Gliseril gayakolat (gaifenezin)

Gayakol'un gliserolla yaptığı esterdir. Bronş salgısını, bezler üzerindeki direkt etkisi ile stimüle eder. Ekspektoran olarak erişkinlerde günde 4 kez 200 mg dozunda verilmesi tavsiye edilir. Zayıf da olsa antitusif etkisinin de olduğu plasebo kontrollu çalışmalarda bulunmuştur. Yüksek dozda bulantı, kusma ve uyuşukluğa neden olabilir ve santral kas gevşetici etkisi de vardır. Oniki yaşından küçüklerde kullanılması tavsiye edilmez. Bu ilacı alanlarda idrarda 5–HİAA ve VMA testleri yanlış pozitif sonuç verir.

ABD'de reçetesiz satılan ekspektoran ilaç müstahzarlarının etkililiği literatür üzerinden FDA (Besin ve İlaç İdaresi) tarafından gözden geçirilmiş ve gaifenezin dışında kalan ilaçların müstahzarlardan çıkartılmasına karar verilmiştir.

Gaifenezin bir antitusif ilaç sayılmamakla beraber üst solunum yolunun viral infeksiyonlarına bağlı öksürüğü hafifletmede plasebodan daha etkili bulunmuştur (Dicpinigaitis ve diğ., 2009).

Gayakol da aynı dozda ekspektoran olarak kullanılır. **Potasyum gayakolsulfonat (tiokol)** ekspektoran olarak kullanılırsa da insanlarda yapılan denemeler, belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Bromheksin klorür

Hindistan'da yetişen Adhatoda vasica bitkisinin alkaloidi olan vazisin'in sentetik yapılan bir türevidir. Kimyasal bakımdan organik brom bileşiğidir. Bronş salgısını artırır ve viskositesini azaltır. Bromheksin ve onun metaboliti olan ambroksol halen kullanılmakta olan **en güçlü mukokinetik ilaçlardır.** Bu iki ilaç mukusun yapısını da bozar; bu nedenle **mukolitik** özellikleri de vardır. Bromheksin günde 3–4 kez ağızdan 12–16 mg dozunda verilir. Mide–barsak kanalının mukusunu da bozarak mukozada ülser oluşturabilir.

Ambroksol: Bromheksin'in bir metabolitidir; ondan daha etkili bir ekspektorandır. Erişkinlere ekspektoran olarak ağızdan günde 45–120 mg dozunda 2 veya 3 kezde (iki kez değil!) verilir. Alveol çeperindeki tip 2 pnömositler tarafından salgılanan doğal surfaktan maddenin yapımını ve salgılanmasını stimüle eder. Bu özelliğinin anlaşılması üzerine erken doğan bebeklerde bu surfaktan'ın eksikliği sonucu oluşan ve yüksek mortaliteye neden olan akut solunum güçlüğü sendromunun (respiratory distress syndrome) profilaksisi için doğumdan önce **anneye verilmek suretiyle** kullanılabilir. Bebekte yapılan betametazon tedavisinden daha başarılı sonuç verdiği bulunmuştur.

Tuz ekspektoranlar

Mide mukozasını tahriş etmek suretiyle refleks olarak ve/veya direkt etkileriyle bronş mukoza bezlerinin salgısını artırırlar. Bunların adları ve bir kezlik dozları aşağıda gösterilmiştir, günde 3–4 kez verilirler:

Sodyum iyodür ..... 0.3–0.6 g
Potasyum iyodür ..... 0.3–0.6 g
Amonyum asetat (% 20'lik solüsyon halinde) ..... 1–2 g
Amonyum klorür ..... 0.3 g
Sodyum sitrat ..... 0.5–1 g

İyodürler **öksürük şurubu** içinde alınabilecekleri gibi **doymuş potasyum iyodür solüsyonu** şeklinde günde 3–4 kez 1 ml dozunda da ağızdan kullanılabilirler. Ancak iyodürler kronik yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle uzun süre kullanılmamalıdırlar. Kısa süreli kullanılmaları da eskiye göre azalmış ve piyasada iyodür içeren ekspektoran müstahzarı kalmamıştır. İyodürlerin **akut yan tesirleri** arasında en sık görülenler burun akması (rinore), aşırı salya salgılanması, lakrimasyon (bu üç etki iyodürlerin sırasıyla burun, tükrük ve göz yaşı salgı bezlerini de stimüle etmelerine bağlıdır); ayrıca burun tıkanıklığı ve mide irritasyonu yaparlar. Son yan tesir nedeniyle yemekten sonra alınmaları tavsiye edilir; fakat dördüncü doz yatarken verilir. **Uzun süre kullanıldıklarında** tükrük bezlerinde şişme, akneiform ve bazen hemorajik cilt döküntüleri ve tiroid fonksiyon bozukluğu yaparlar. Tiroid fonksiyon bozukluğu genellikle hipotiroidizm şeklindedir; seyrek olarak hipertiroidizm yapabilirler. Mental depresyon, sinirlilik, uyku-suzluk, başağrısı, Parkinsonizm ve impotens gibi yan tesirlere neden olabilirler. Fötusta tiroidin gelişmesini bozdukları için **gebelere verilmemelidirler.** Çocuklara, ergenlere ve guvatr hastalarına verilmeleri tavsiye edilmez.

Amonyum klorür ve amonyum asetat ağızdan 4 saatte bir verilir. Amonyum klorür erişkinlere bu sıklıkta 300 mg dozunda verilir; çocuk dozu 6–12 yaş arasında 75 mg'dır. Bu madde yukarıda belirtilen dozlardan fazla alındığında sistemik asidoz yapar. Böbrek, karaciğer veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Amonyum klorür yüksek dozda, alkaloz tedavisi için veya idrarı asidleştirmek için kullanılır (bkz. 50. Konu).

Tolu balsamı (baume de tolu): Myroxylon balsamum ağacının çizilen gövdesinden çıkan reçine tabiatında bir maddedir. İçinde bulunan aromatik maddelerden dolayı refleks olarak ekspektoran etki yapar. Yüzde 1.25 oranında balsam içeren tolu şurubu şeklinde kullanılır; ekspektoran etkisi hafiftir, bir kezde 5–10 ml verilir.

Poligala ve scilla (adasoğanı): Glikozidik saponin içeren bitkisel droglardır. Bu saponinler mide mukozasında yaptıkları tahriş sonucu refleks ekspektoran etki yaparlar. Poligala şurubu ekspektoran olarak ağızdan 20 g dozunda verilir; Polygala senaga bitkisinin kurutulmuş kökünden hazırlanır. Scilla (adasoğanı), Urginea maritima bitkisinin kurutulmuş soğanıdır. Bundan hazırlanan bazı galenik preparatlar ekspektoran olarak kullanılır.

III. MUKOLİTİKLER

Mukus içindeki mukoproteinlerin yapısını kimyasal olarak bozan, bu şekilde balgamın viskositesini ileri derecede düşüren ve balgamı "su" haline getirebilen ilaçlardır. Halen kullanılan üç ilaç N–asetilsistein, karbosistein (S–karboksimetilsistein) ve erdosteindir. Tripsin, kimotripsin ve benzer enzimler de mukolitik etki yaparlar; fakat sakıncaları nedeniyle bu amaçla kullanılmazlar.

Asetilsistein ve benzerleri

L–Sistein'in N–asetil türevidir. Mukolitik etkisi, kendi molekülünde bulunan serbest sülfidril (–SH) grubu ile, balgamın mukoprotein moleküllerindeki disülfür (–S–S–) köprülerini kırmasına ve onları depolimerize etmesine bağlıdır. Ancak karbosisteinde serbest –SH grubu olmadığı için etkilerini başka bir şekilde yaptığı sanılmaktadır. Pankreasın kistik fibrozunda bronşlarda oluşan çok koyu ve fazla yapışkan mukusu bile sıvık hale getirip atılmasını kolaylaştırabilir. Kronik bronşit olgularında, özellikle, yerleşmiş mukus tıkaçları varsa kullanılır.

Ağız yolundan verilmeye özgü preparatları vardır. Bu yoldan günde 3 kez 200 mg dozunda verilir. Ağızdan verildiğinde mukolitik etkinliği inhalasyonla verilmesine göre zayıftır.

% 10–20'lik steril solüsyonunun nebülizöre konulup **inhalasyonu** suretiyle veya endotrakeal **instilasyon** suretiyle, lokal olarak da kullanılır. Bu tür uygulama sistik fibroziste gerekebilir. %10'luk solüsyonu 5 ml'yi ve %20'lik 10 ml'yi geçmeyen dozda verilir. Duruma göre bu uygulama günde 3–4 kez tekrar edilebilir. Sıvıklaşıp atılabilir ha-

le gelen fazla miktardaki balgamın pompa ile trakeadan emilmesi gerekebilir; ancak rekombinant insan deoksiribonükleaz türevi bir litik enzim olan **dornaz alfa**'nın nebülizör solüsyonunun inhalasyonu artık, sistik fibrozise bağlı akciğer bozukluğunda asetilsisteine tercih edilir. Asetilsistein solüsyonunun şişesi açıldıktan sonra buzdolabında saklanmalı ve 48 saat içinde kullanılmalıdır. Solüsyon şeklindeki asetilsistein'in önemli bir sakıncası kokusunun kötü ve tiksindirici olmasıdır. Başlıca yan tesirleri bulantı, kusma, bronkospazm, stomatit ve rinoredir. Hemoptizi yapabilir. Nadiren ateş oluşturabilir. Hipersensitivite gösterenlerde, gebelerde ve mide mukozasının mukus bariyerini bozduğu için peptik ülsek öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.

Asetilsistein karaciğer hücrelerinde glutatyonun rejenerasyonunu artırdığından asetaminofen zehirlenmesinde i.v. infüzyon veya injeksiyon suretiyle ya da ağızdan antidot olarak da uygulanır; bunun için ml'sinde 200 mg ilaç içeren 10 ml'lik ampulü kullanılır (bkz. 14. Konu). Ayrıca göz yaşı salgısı bozukluklarında ("kuru göz") %5'lik solüsyonu göze damlatılır.

Karbosistein: Kimyaca S–karboksimetilsisteindir. Ağız yolundan kullanılan bir sistein türevidir. Mukolitik etkisi sonucu oluşturduğu ekspektoran etkisinin gücü inhalasyonla uygulanan asetilsistein'inkinden az, fakat ağızdan verilen bromheksin'inkine eşit veya biraz fazladır. Ağız yolundan günde 3 kez 750 mg dozunda alınır; yeterli bir cevap elde edilmeye başlandıktan sonra bir kezlik doz 250 mg'a düşürülür. 5–12 yaş arasındaki çocuklarda başlangıç dönemindeki bir kezlik doz 250 mg, 2–5 yaş arasındakilerde 62.5 mg'dır. Seyrek olarak bulantı, başağrısı, mide bozukluğu, diyare, ciltte döküntü ve gastrointestinal kanama yapabilir. Aktif peptik ülseri olanlarda ve gebelerde kullanılmamalıdır. Geçirilmiş ülser öyküsü olanlarda dikkatli olunmalıdır.

Erdostein: Farmakolojik özellikleri önceki ilaca benzer; ağızdan günde 2 kez 300-350 mg verilir. Vücut ağırlığı 15 kg'ın üstündeki çocuklarda günlük doz 10 mg/kg'dır; iki kezde verilir.

IV. SURFAKTANLAR

Doğal akciğer surfaktanı, alveol çeperinde tip II pnömositler tarafından **prekürsör maddeler şeklinde** sentez edilip depolanan, sonra hücre dışına salgılanan ve özel proteinler tarafından alveol çeperini örten tek sıralı lipid tabakası ("lipid monolayer") içine transfer edilen **özel fosfolipid ve lipidler ile** onlara eşlik eden az miktardaki (yaklaşık % 10) **özel hidrofilik ve hidrofobik glikoproteinlerden ibaret bir karışımdır.** Alveolün hava ile temas eden yüzünü **ince bir film şeklinde** örter. Tip II hücrelerin soluk alma sırasında gerilmesi gibi mekanik uyarılar ve purinerjik agonistler salıverilmesini artırır. Doğal surfaktan alveollerin gerilme durumuna göre çeperin yüzey gerilimini (yüzey tansiyonunu) siklik olarak değiştirir. İnspirasyon sırasında çeperin gerginliği artınca yüzey gerilimini artırır. Ekspirasyon sırasında ise yüzey gerilimini en aza indirir; böylece bu sırada düşmüş transalveoler basınç altında alveol çeperinin yapışmasını ve boşluğun kapanmasını önler.

Doğal surfaktan prekürsörleri, alveol boşluğunu çevreleyen yassı epitel hücreleri arasına yerleşmiş tip 2 pnömositlerden salgılanır; bunlardan oluşan lipidler, özel proteinler aracılığıyla alveolün surfaktan tabakası içine transfer edilerek oraya yerleştirilirler (bkz. 10. Baskı, s. 696). Adıgeçen hücrelerden surfaktan salgılanması hiperventilasyon sonucu veya beta–adrenerjik agonistler tarafından artırılır. Film içindeki surfaktan lipidin ana ögesi **dipalmitoylfosfatidilkolin** (DPFK, ingilizcesi DPPC)'dir; surfaktanın kitlesinin % 90 kadarını başta bu madde olmak üzere özel lipidler oluşturur. Doğal surfaktan, ayrıca lipidin transfer ve metabolizmasında rol oynayan az miktarda protein içerir (SP–B ve SP–C ile hidrofilik glikoproteinler olan SP–A ve SP–D gibi).

Surfaktan üretimi eksikliği: Fötusun alveol çeperinde surfaktan üretimi gebelik süresince giderek artar ve gebeliğin son haftalarında artma hızlanır. Bu olayın düzenlenmesinde endojen glukokortikoidler ve tiroid hormonları rol oynar. **Erken doğan bebeklerde,** surfaktan sistemi yeterince gelişmemiş olduğu için, erkenlik ne kadar fazla ise, surfaktan üretimi o kadar fazla eksiklik gösterir. Bu durum prematüre bebeklerde önemli bir ölüm nedeni olan **akut solunsal sıkıntı** ("acute respiratory distress") **sendromuna** (ASSS, ingilizcesi ARDS) yol açar.

İlaç olarak kullanılan surfaktan preparatları: Çeşitli surfaktan preraparatları ilaç olarak geliştirilmiş ve ASSS'nin önlenmesinde veya tedavisinde hayat kurtarıcı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu şekilde yapılan **surfaktan ikamesi (replasmanı),** son yıllarda neonatalojide kaydedilen en önemli gelişmelerden biri olmuştur.

Türkiye'de halen pazarlanmış olan iki surfaktan preparatından biri **beraktant** (beractant, Survanta)'dır; steril salinde süspansiyon halindedir. DPFK içeren özel bir lipid ve protein karışımıdır. Diğer preparat **kolfoseril palmitat (Exosurf)**'tür. Surfaktan preparatları endotrakeal intübasyon yapılmış prematürelerde **sadece trakea içine** 4–5 ml/kg dozunda uygulanır; trakea içinden alveoller içine geçerler. Yaşamın ilk 48 saati içinde en az 6 saat ara ile 4 doza kadar uygulanabilirler.

ASSS profilaksisi için doğumdan hemen sonra uygulanmaya başlanılmalıdırlar. ASSS oluşmuş yenidoğanda erken uygulanırsa terapötik etkinlik gösterebilirler. Gecikmiş uygulamanın terapötik değeri düşüktür. 600 g vücut ağırlığındaki çok erken doğmuş prematürelerde bile yararlı olabilirler. Vücut ağırlığı 1750 g'ın üstünde olanlarda profilaktik olarak verilmelerine genellikle gerek yoktur. Beraktant'ın en sık görülen yan tesirleri geçici bradikardi ve oksijen doygunluğunda geçici azalma yapmasıdır. Bazen endotrakeal boru tıkanmasına veya hiperoksiye neden olabilir. Surfaktan preparatları pahalı, fakat maliyetçe–etkili ilaçlardır.

Gebeye antenatal glukokortikoid uygulaması: Gebeliklerinin 24. ve 34. haftaları arasında olan ve erken do-

ğum yapma olasılığı bulunan kadınlarda antenatal glukokortikoid (kortikosteroid) tedavisi neonatal solunsal sıkıntı sendromunu yaklaşık %50 olguda önler; intrakranyal hemorajiyi ve periventriküler lökomalasiyi önleme oranı %70 dolaylarındadır. Uygulama mortaliteyi de azaltır. Tek kür veya haftada bir, çoklu–kür şeklinde yapılır. Bazı ülkelerde pekçok klinikte çoklu–kür şeklinde uygulama yapıldığı bildirilmiştir. Ancak diğer bazı yerlerde, böyle bir uygulamanın fetusta akciğerlerin genel gelişmesini ve beyin ağırlığını azalttığının gösterilmesi ve bunların erişkinliğe kadar sürdüğünün gözlemlenmesi nedeniyle söz konusu uygulamaya karşı çekingenlik vardır. Söz konusu yan tesirlerde glukokortikoidlerin hücrelerde programlı hücre ölümünü (apoptozu) erken başlatmasının katkısı vardır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

A. ANTİTUSİF İLAÇ VEYA KOMBİNE ANTİTUSİF + EKSPEKTORAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI

(Sıvı müstahzarların kutularında 5 ml lik ölçek bulunur)

1. KODEİN MÜSTAHZARLARI:

a) Sadece kodein ve dionin içerenler:

- Fenokodin Tablet (Adeka): 20 mg kodein ve 10 mg dionin, 20 tablet/kutu.

2. DEKSTROMETORFAN MÜSTAHZARLARI:

a) Sadece dekstrometorfan hbr içerenler (halen üretilmiyor)

b) Dekstrometorfan ± ekspektoran ± bronkodilatör ± diğer ilaç içerenler:

- Benical Şurup (Bayer): 5 ml'de 10 mg dekstrometorfan hbr, 20 mg psödoefedrin ve 2 mg klorfeniramin maleat, 100 ml/şişe;
- Benical Cold Tablet (Bayer): 20 mg dekstrometorfan hbr, 30 mg psödoefedrin hkl ve 500 mg parasetamol, 20 Tablet/kutu
- Actidem Şurup (GlaxoSmithKline): 5 ml'de 10 mg dekstrometorfan hkl, 30 mg psödoefedrin hkl ve 1.25 mg triprolidin hkl, 100 ml/şişe.

3. LEVODROPROPİZİN MÜSTAHZARLARI:

- Levopront Şurup (Abdi İbrahim): 5 ml'de 30 mg levodropropizin, 150 ml/şişe.

4. DİFENHİDRAMİN VE DİĞER ANTİHİSTAMİNİK MÜSTAHZARLARI:

a) Sadece difenhidramin içerenler:

- Benison Ampul (Biosel): 20 mg difenhidramin HCl/2ml, 2 ml ampulx100/kutu.
- Fenotral Şurup (Münir Şahin): 12,5 mg difenhidramin/5ml, 100 ml şişe/kutu

b) Difenhidramin + ekspektoran içerenler:

- Tuseptil Şurup(Münir Şahin): 5 ml'de 15 mg difenhidramin HCl, 100 mg gliseril gayakolat, 100 mg sodyum sitrat ve 7.5 mg fenilpropanolamin HCl ,100 ml şişe/kutu.

c) Diğerleri:

- Artu Şurup (Günsa): 5 ml'de 5 mg prometazin HCl, 2,5 mg efedrin HCl, 175 mg tiokol ve 50 mg sodyum benzoat içeren şurup, 100 ml/şişe.

5. OKSOLAMİN MÜSTAHZARLARI:

- Perebron Şurup (Çınay): 50 mg oksolamin fosfat/5ml, 120 ml şişe/kutu.
- Oksabron Şurup (Deva): 50 mg oksolamin fosfat/5ml, 120 ml şişe/kutu.
- Forza Tablet (ARİS): 100 mg oksolamin, 250 mg parasetamol, 2 mg klorfeniramin maleat ve 5 mg fenilefrin HCl, 30 Tablet/kutu.

6. KARBETAPENTAN SİTRAT MÜSTAHZARLARI:

- Gayaben Şurup (Bilim): 5 ml'de 8.3 mg karbetapentan sitrat, 10 mg difenhidramin hkl, 300 mg gliseril gayakolat ve 133 mg tiokol, 150 ml şişe/kutu.

7. BUTAMİRAT SİTRAT MÜSTAHZARLARI:

- Sinecod DepoTablet (Novartis): 50 mg butamirat sitrat, 10 Tablet/kutu;
- Sinecod Şurup (Novartis): 7.5 mg butamirat sitrat/5ml, 100 ml şişe/kutu

B. ANTİTUSİFSİZ EKSPEKTORAN İLAÇ VEYA EKSPEKTORAN + BRONKODİLATÖR İLAÇ KOMBİNASYONU MÜSTAHZARLARI

1. TEK BAŞINA EKSPEKTORAN İÇEREN MÜSTAHZARLAR:

a) Bromheksin müstahzarları:

- Bromek Tablet (Koçak):, 8 mg bromheksin HCl, 50 Tablet/kutu
- Bromek Şurup (Koçak): 4 mg bromheksin HCl/5ml, 100 ml şişe/kutu

b) Ambroksol müstahzarları:

- Fluibron Şurup (Santa Farma): 30 mg ambroksol/5ml, 150 ml şişe/kutu
- Fluibron Ped. Şurup (Santa Farma): 15 mg ambroksol/5ml, 150 ml şişe/kutu
- Fluibron Tablet (Santa Farma): 30 mg ambroksol, 20 Tablet/kutu.
- Mukoral Şurup (Biofarma): 30 mg ambroksol/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Mukoral Ped. Şurup(Biofarma): 15 mg ambroksol/5 ml 150 ml şişe/kutu
- Mukoral Tablet (Biofarma): 30 mg ambroksol, 20 Tablet/kutu.
- Sekrol Şurup (Bilim): 30 mg ambroksol/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Sekrol Ped. Şurup (Bilim): 15 mg ambroksol/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Sekrol Tablet (Bilim): 30 mg ambroksol, 20 Tablet/kutu.

2. EKSPEKTORAN ± BRONKODİLATÖR ± DİĞER İLAÇ İÇERENLER:

- Brodil Şurup (Abdi İbrahim): 5 ml'de, 133.3 mg potasyum iyodür, 100 mg gaifenezin ve 6.6 mg efedrin hkl, 150 ml şişe/kutu.
- Eupnase Şurup (Bilim): 5 ml'de 167 mg potasyum iyodür, 50 mg gaifenezin ve 8.3 mg efedrin hkl, 150 ml şişe/kutu.

C. MUKOLİTİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI

1. ASETİLSİSTEİN MÜSTAHZARLARI:

- Asist Kapsül (H.Arsan): 200 mg asetilsistein, 30 kapsül/kutu
- Asist Şurup (H.Arsan): 300 mg asetilsistein/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Asist Ped. Şurup (H.Arsan): 200 mg asetilsistein/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Asist Saşe (H.Arsan): 600 mg asetilsistein (toz), 30 Saşe/kutu
- Acetylcystein 600 Trom Eff. Tablet (Adeka): 600 mg asetilsistein, 10 Tablet/kutu.

2. KARBOSİSTEİN MÜSTAHZARLARI:

- Mukotik Tablet (Koçak): 250 mg karbosistein, 30 ve 50 tablet/kutu
- Mukotik Forte tablet (Koçak): 375 mg karbosistein, 20 ve 50 tablet/kutu
- Mukotik Şurup (Koçak): 250 mg karbosistein /5ml, 100 ml şişe/kutu
- Mukotik Çocuk şurubu (Koçak): 100 mg karbosistein /5ml, 100 ml şişe/kutu

- Mukobron Şurup (Rasyonel): 250 mg karbosistein/5ml, 100 ml şişe/kutu

3. ERDOSTEİN MÜSTAHZARLARI:

- Erdostin Kapsül (Sandoz): 300 mg erdostain, 20 kapsül/kutu
- Erdostin Oral Süspansiyon (Sandoz): 175 mg erdostain/5ml, 200 ml şişe/kutu
- Erdostin Pediatrik oral süspansiyon (Sandoz): 175 mg erdostain/5ml, 100 ml şişe/kutu

D. SURFAKTAN MÜSTAHZARLARI

- Curosurf İntratrekeal Süspansiyon (Chiesi): 120 mg surfaktan/1.5 ml; 1 flakon/kutu; 240 mg surfaktan/3 ml, 1 flakon/kutu.

52. Konu
BRONKODİLATÖR İLAÇLAR VE DİĞER ANTİASTMATİK İLAÇLAR

Giriş •Bronşiyal Astmanın Patojenizi ve Klinik ve Farmakolojik Yönü • Antiastmatik ilaçların uygulama ile ilgili temel özellikleri • Sınıflandırma • 1. Beta–adrenerjik Reseptör Agonistleri (Beta-mimetikler) • Selektif-olmayan Beta-mimetik Bronkodilatörler • Adrenalin • İzoproterenol (izoprenalin) • Efedrin • Selektif Etkili Beta-mimetik Bronkodilatörler (Beta-2 Agonistler) • Salbutamol (Albuterol) • Salmeterol • Formeterol • Fenoterol • Terbutalin • 2. Kortikosteroidler (Glukokortikoidler) • Beklametazon Dipropionat • Flutikazon Propionat • Budesonid •3. Antimuskarinik İlaçlar • İpratropium bromür • 4. Teofilin • 5. Mast Hücresi Stabilizatörleri • Kromolin (Disodyum kromoglikat) • Ketotifen • Nedokromil • Hiposensitizasyon • 6. Lökotrien antagonistleri • Antiastmatik İlaçların Klinik Farmakolojisi •Astma tedavisinde üç basamaklı tedavi • Tedavi yönünden nöbetin ağırlığının değerlendirilmesi • Aerosol inhalasyonu ve tekniği • Doruk akım ölçerleri • Müstahzar Örnekleri •

Bronkodilatör ilaçlar, bronş ve bronşiyollerin düz kaslarını gevşetmek suretiyle hava yollarının hava akışına karşı rezistansını düşüren ilaçlardır. Eğer bronkospazm varsa, bu ilaçların bronş ve bronşiyollerin lumeninde yaptığı göreceli genişleme (bronkodilatasyon) daha belirgin olur. Bu durumda hava yolunun, rezistansının azalması, inspirasyon ve ekspirasyon sırasında bronş ağacı içinde havanın akışını kolaylaştırır; akış hızı artar ve ventilasyon hacmi fazlalaşır. Bronkodilatör ilaçların en yaygın kullanılış yeri **bronşiyal astma (astım)** dır.

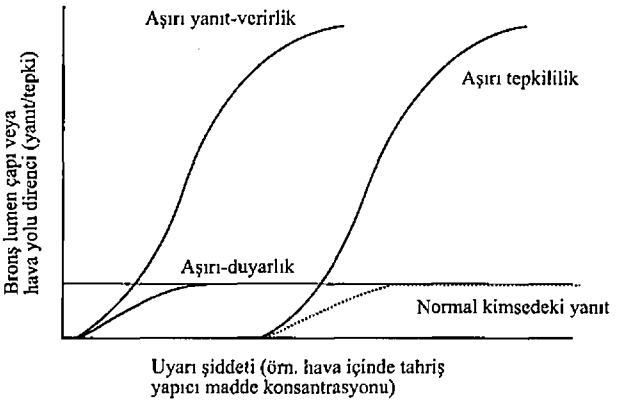
Bu hastalığın bazı toplumlarda %5-7 oranında görüldüğü belirtilmiştir. ABD'de nüfusun yaklaşık %5'inde astma bulunduğu ve her yıl bu hastalık nedeniyle hastaneye yatma sayısının 470.000 ve bu hastalıktan ölen hasta sayısının 5.000 olduğu bildirilmiştir. Hastaneye yatış oranı siyah Amerikalılarda ve çocuklarda en yüksek düzeyde olmaktadır (Chesnutt ve Prendergast, 2007)

Antiastmatik ilaçların diğer bir kullanılış yeri olan **kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)**'tır. Bu hastalık astmaya göre toplumda daha yaygın ve daha yukarı yaşlarda görülür. ABD'de 14 milyon hastada bulunduğu ve bir o kadar kişinin de KOAH'lı olduğu, fakat bunun farkında olmadığı kestirilmiştir (Chesnutt ve Prendergast, 2007). KOAH ve astmanın bu ülkede en başta gelen 4. ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir. KOAH, astmadan farklı olarak genellikle 40 yaştan sonra ortaya çıkar ve insidens yaş ilerledikçe artar.

Bronş lumeninin açıklığı fizyolojik koşullarda esas olarak otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları gibi patolojik durumlarda ise, hava yolunda toplanmış iltihap hücrelerinden salıverilen ve çoğu bronş büzücü etkinlik gösteren iltihap mediyatörü olan lokal hormonlar, otokoidler (sitokinler ve interlökinler gibi) hava yollarının açıklığını kontrol eden ana etkenlerdir. Bu etkenlerin yaptığı bronkokonstriksiyon astmalı hastaların çoğunda birincil semptomların ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Bu durumlarda sinirsel kontrol geri planda kalır.

Astmada rol alan iki temel olaydan biri olan bronkokonstriksiyon fizyolojik koşullarda bronşları innerve eden kolinerjik (parasempatik) sinir uçlarından salıverilen asetilkolinin bronş düz kas hücreleri membranı üzerindeki M_3 alt-tipi muskarinik reseptörleri aktive etmesine bağlıdır. Aynı yerde bulunan M_2 alt-tipi reseptörlerin aktivasyonu düz kas hücrelerini inhibe eder; ancak bu alt-tip reseptörler M_3'ler yanında ikincil derecede önemlidir. Damar düz kasları sempatik sinir sistemi tarafından da etkilenir; bu sistem β_2 alt-tipi adrenerjik reseptörler aracılığı ile bronş düz kaslarını gevşetir ve bronkodilasyon yapar. β_2 alt-tipi reseptörlerin doğal uyarıcısı sempatik hiperaktivite durumlarında ekzersiz sırasında olduğu gibi esas olarak adrenal medülladan salgılanan adrenalindir. β_2 reseptörler özellikle adrenaline duyarlıdırlar. İstirahat halindeki bir kimsede bronşlar üzerinde parasempatik etkinlik egemendir ve bu durumda bronşlar hafif büzülmüş durumdadır. Bu nedenledir ki ipratropium, atropin ve benzeri muskarinik agonist ilaçlar bronşlarda gevşeme yaparlar. Ekzersiz ve benzeri sempatik hiperaktivite durumlarında ise sempatik sistem, parasempatik sisteme egemendir ve bronşların tonusu azalır ve bronkodilatasyon gelişir. Otonom sinir sisteminin üçüncü bölümünü teşkil eden non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinir sistemi bronş açıklığının kontrolunda ilk iki sisteme göre, ikincil önemde rol oynar. NANK sinir liflerinin ucundan bir kısmı bronkokonstriktör ve diğer kısmı bronkodilatör etki yapan, genellikle peptid yapılı nöromediyatörler (nöropeptidler) salıverilir. Bunların çoğu bronşları büzerler (bradikinin, nörokinin A, taşikinin, P maddesi "kalsitonin geni ile ilişkili peptid" [calcitonin gene-related peptide] ve nöropeptid Y gibi). Nitrik oksid ve vazoaktif intestinal polipeptid (VİP) ise vazodilatör etkilidir.

Astmalı hastalarda oluşan ve hava yollarının hava akımına karşı direncini artıran bronkokonstriksiyon çok boyutlu bir olaydır (Galanter ve Lazarus, 2008). Boyutlardan biri **aşırı yanıt-verirlik** (hyperresponsiveness)'tir. Astmalı hastanın hava yolları düz kasları, alerjenlerin, hava içinde alınan çevresel tahriş edici etkenlerin (tütün dumanı, kükürtdioksid, ozon) ve bronş büzücü etkisi olan ilaçların, normal kimselerde etki yapmayan düşük miktar veya konsantrasyonlarına ve normal kimselerdekinden çok daha fazla boyutta bronkokonstriksiyon ile yanıt verir. Bronkokonstriksiyonun astmalıda ortaya çıkan diğer iki boyutu aşırı-duyarlık (hipersensitivite) ve aşırı-tepkililik (hiperreaktivite)'dir. **Aşırı-duyarlık** durumu uyarıya verilen yanıtın boyutu artmaksızın, normal kimselerde yanıt oluşturmak için yeterli olmayan hafif uyarıların veya hava içinde düşük konsantrasyondaki uyarıcıların bile bronşları büzmesi anlamına gelir. **Aşırı tepkililik** (hiperreaktivite) durumunda normal kimselerde hava yolu direncini etkileyecek kadar güçlü uyarıcılara yanıt verilir ve hafif uyarılara yanıt yoktur; ancak verilen yanıtın boyutu normal kimselerdekinden aşırı denebilecek derecede daha fazladır. Bu üç durum, uyarı şiddeti ile yanıt (bronş büzülmesi, başka bir deyişle hava yolu direncindeki artma) arasındaki ilişkinin grafiklendiği Şekil 52.1'de gösterilmiştir.



Şekil 52.1. Astmalı hastada ortaya çıkan aşırı yanıt-verirlik (hyperresponsiveness), aşırı duyarlık (hipersensitivite) ve aşırı tepkililik (hiperreaktivite) durumlarının, normal kimsedeki yanıtla uyarı şiddeti ve yanıt şiddeti bakımından karşılaştırılması (Galanter ve Lazarus, 2008'den yararlanılarak hazırlanmıştır).

Yukarıda değinilen ve antiastmatik ilaçların başlıca kullanılış yeri olan iki hastalığın patojenezi ve klinik özellikleri aşağıda kısaca belirtilmiştir.

BRONŞİYAL ASTMANIN ve KOAH'ın PATOJENEZİ

Bronşiyal astma, hava yollarının (bronşlar ve bronşiyollerin), başka bir hastalığa bağlı olmayan (primer) geridönüşlü (reversibl) bronkospazmının neden olduğu zamana ve hastaya göre değişen derecede tıkanması halidir; bronkospazm havayolu mukozasındaki **iltihap (inflamasyon) zemini üzerinde gelişir.**

Astma nöbetlerini (epizodlarını) tetikleyen faktörlerin alerjen niteliğinde olup olmamasına göre esas olarak **iki tip astma** ayırt edilir: **alerjik (veya ekstrinsik) astma ve idiyosenkratik (veya intrinsik) astma. Alerjik astmada** hastanın özgeçmişinde ve/veya soygeçmişinde rinit, ürtiker, ekzema vb. bir alerjik hastalık öyküsü ve alerjik zeminle ilgili patolojik kanıtlar bulunur. Bu tip astma genellikle çocuklukta başlar. **İdiyosenkratik astmada** ise hastanın özgeçmişinde alerji öyküsü kural olarak yoktur; hastalık genellikle orta yaşlarda başlar. Bunların % 10 kadarında aspirin ve diğer bazı antiinflamatuvar analjezik ilaçlar alerjik–olmayan bir mekanizma ile astma krizini tetiklerler. Astmanın yukarıda belirtilen şekilde ikiye ayrılması gerçekte pratik amaçlarla yapılmıştır; **bütün hastalar bu iki tipten birine uymaz** ve hastaların bir bölümü kısmen bir tipin ve kısmen de diğer tipin özelliğini gösterir. Genel bir kural olarak, hastalığın **erken** yaşta başladığı hastalarda genellikle alerjik komponent egemendir, **geç** başlayan astmada ise alerjik-olmayan komponent veya bu iki komponentin bir karması egemendir.

Fizyopatolojik yönden bronşiyal astmanın **üç ana bulgusu,** (i) **düz kasların büzülmesi** sonucu hava yolu kalibresinin azalması, (ii) **bronş mukozasının ödemi** ve **iltihabi infiltrasyonu** ve (iii) koyu (visköz) yapışkan **mukus salgılanmasıdır.** Hastalık, anatomopatolojik görünüşü ile **kronik epitel–dökücü ("desquamating") eozinofilik bronşit** şeklinde tanımlanabilir. Buna **ek olarak** subbazal membranda kalınlaşma, epitel tabakasının bütünlüğünün bozulması, bronş lumeninin mukusla dolması ve hastalığın ağır şeklinde, bronş düz kaslarında hipertrofi ve hiperplazi ve mukus salgılayan goblet hücrelerinde hiperplazi görülür.

Astma nöbetlerinin **semptomları** ise **dispne, öksürük** ve **hışırtı** ("wheezing")'dir. Sonuncu semptom genellikle astmanın "onsuz olmazı" olarak kabul edilir. Bronşiyal astmalılarda **nöbetler arasında** devamlı, fakat hafif, bir bronkospazm zemini ve akciğerlerde hiperinflasyon (fazla hava tutulmasına bağlı şişme) vardır. Nöbetler sırasında sekonder olarak genellikle **hipoksi** gelişir; fakat tipik bir ventilasyon yetmezliği seyrek görülür ve bu, ölüme yol açabilir. **Nöbetlerin** çoğu dakikalar veya saatlerle ölçülebilecek kadar kısa sürer. Nöbetler arasındaki dönemde hastada genellikle belirgin bir semptom bulunmaz. Bazen nöbet, hava yollarında şiddetli bir tıkanıklık şeklinde gelişir ve kesilmeden günlerce ve haftalarca sürer; bu duruma **status astmatikus** denilir.

Bronşiyal astmanın vurgulanması gereken bir özelliği olan hava yollarının çeşitli uyaranlara karşı karşı aşırı yanıt-verirliliğine, aşırı duyarlığına ve aşırı tepkililiğine yukarıda değinilmiştir. Bu 3 özellik sadece kimyasal etkenlere karşı değil, fakat soğuk hava, ekzersiz ve üst ve alt solunum yolları infeksiyonuna karşı da geçerlidir.

Histamin, metakolin, asetilkolin ve sodyum metabisulfit gibi maddelerin normal kimsede etkisiz bulunan eşik–altı konsantrasyondaki solüsyonundan hazırlanan aerosollerin solunması astmalılarda bronkospazma neden olurlar; bu maddeler **bronkoprovokasyon** testleri için kullanılabilirler. Astmalılarda kısa süreli (örneğin 5 dakika dolayında) bir ekzersiz bile ekzersiz bittikten birkaç dakika sonra bronkokonstriksiyon yapar. Ekzersize başlarken bir beta-agonist ilaç inhale edilirse bu durum önlenir. Ekzersiz fazlalaşır ve uzarsa büzülme ekzersiz yapılırken başlar. Ekzersiz sırasında ağız ve burun boşluğundan geçen havanın yeterince ısınmadan ve nemlendirilmeden duyarlığı artmış alt havayollarına ulaşmasının bu duruma neden olduğu sanılmaktadır.

Astmalıların alerjene maruz kalmaya yanıtı: Ekstrinsik astmalıların alerjene maruz kalmaya yanıtı yoğun olarak araştırılmıştır. Bu hastalar yeterli miktarda alerjen inhalasyonuna maruz kalırlarsa, **bifazik yanıt** verirler. Birinci faz hemen başlayan ("immediate") **erken astmatik yanıttır.** Devam süresi 30 dakika ile iki saat arasındadır. İkinci faz **geç astmatik yanıttır** ve maruz kalmadan yaklaşık iki saat sonra başlar; bu sırada erken yanıt geçmiştir. Havayolu tıkanıklığı 12 saate kadar sürer; fakat artmış bronş hiperreaktivitesi günlerce veya haftalarca sürer. Bu iki tür yanıt tek başlarına izole bir şekilde meydana gelebilecekleri gibi, birbirini izleyerek kombine şekilde de meydana gelebilirler. Söz konusu yanıtların **ilaçlara karşı duyarlığı da farklıdır.** Şöyle ki: (i) Beta–agonistler sadece erken yanıta eşlik eden bronkokonstriksiyonun gelişmesini önlerler ve ortaya çıkmışsa düzeltirler. (ii) Kromolin sodyum hem erken ve hem de geç yanıtı önleyebilir. (iii) Glukokortikoidler kısa süreli verilmeleri halinde sadece geç yanıtın gelişmesini önlerler. (iv) İpratropium, gelişmiş erken veya geç yanıtı tersine çevirmez; fakat alerjene maruz kalmadan önce verilirse kısıtlı ölçüde bir profilaksi sağlar.

Astmalıda hava yolunda immün reaksiyonun hücresel temeli ve bu sistemle ilişkili inflamatuvar bir hastalık olarak astma: Dokularda immün reaksiyonun ve bu-

nun sonucu meydana gelen iltihap (inflamasyon) olayının gerçekleşmesinde baş rolü T lenfositleri oynar. Bu hücreler **Tc (sitotoksik) lenfositler,** diğer adıyla *CD8+ lenfositler* ve **Th yardım-edici ("helper") lenfositler,** diğer adıyla *CD4+ lenfositler* olarak iki ana gruba ayrılırlar. Th lenfositler de **ürettikleri sitokinlerin türüne göre** ikiye ayrılırlar:

(a) Th1 hücreler: Bunlar hava yolları mukozasında doku içine interferon-gama, interlökin-1β (İL-1β), İL-1 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) gibi sitokinleri salgılarlar. İmmünoglobülin G (İgG) üretimine düşük derecede bir katkı yaparlar.

(b) Th2 hücreler, aşağıdaki interlökin türlerini salgılayarak astmada havayolu mukozasındaki inflamasyonun oluşmasını koordine ederler (Barnes, 2010) : (i) İL-4 ve İL-13 (B hücreleri uyararak onların daha fazla İgE sentez etmesini sağlarlar). (ii) İL-5 (astmanın tipik özelliği olan eozinofilik inflamasyonun sürdürülmesi için gereklidir). (iii) İL-9 (dokuda mast hücrelerinin çoğalmasını stimüle eder) ve (iv) İL-25 (sitokinlerin salıverilmesini fasilite ederek artırır).

Th2 hücrelerin salgıladıkları sitokinlerin her birinin çevresel antijenlere yönelik topyekün immün yanıta ayrı ayrı katkıları varsa da İL-13'ün katkısının daha kapsamlı olduğuna inanılmaktadır. Şöyle ki İL-13, diğer Th2 sitokinlerinden bağımsız olarak, alerjik astmanın, çeşitli belirtilerini oluşturmak için tek başına yeterli olabilir; alerjik olayların patojenezinde önemli rol oynayan immün globülin E'lerin (İgE'lerin) üretiminin düzenlenmesinde önemli katkısı vardır. Astma patojenezine çok sayıda sitokin çeşidinin ve TNF-alfa'mn katkıda bulunması ve bunların etkilerinin kısmen de olsa örtüşmesi ve İL-13 gibi etki kapsamı, geniş faktörlerin iltihap olayına karışması astma tedavisine yönelik ilaçların ve bu arada monoklonal antikorların geliştirilmesini zorlaştırır. Bu durum uzun zamandan beri astma tedavisinde çarpıcı bir gelişme sağlayan yeni ilaçların ortaya çıkmamasını da açıklayabilir.

Ancak şurası da vurgulanmalıdır ki astma patojenezinde **sadece T hücreleri ve diğer iltihap hücreleri** olan lenfositler, mast hücreleri makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilip salgılanan sitokinler ve diğer iltihap mediyatörü (aracısı) faktörler **değil, onlara ilave olarak bronş epitel hücreleri,** kapiler endotel hücreleri, bronş düz kasları ve mukus salgılayan hücreler gibi **yapısal (strüktürel) hücreler tarafından üretilen sitokinler ve iltihap mediyatörleri de önemli rol oynar.** Patojeneze katkıda bulunan hücre çeşitleri, sitokin çeşitleri ve diğer mediyatörler bağlamında astma, birbiriyle etkileşen çoklu (multipl) sitokinlerin, diğer iltihap faktörlerinin ve çoklu hücre çeşitlerinin katkıda bulunduğu karmaşık bir sendromdur.

Astmada önemli bir sitokin kaynağı olan **bronş epitel hücreleri** aşağıdaki sitokinler aracılığı ile mukozadaki inflamasyon dokusunun koordineli bir şekilde oluşmasını düzenler (Barnes, 2010): (i) SCF (kök hücre faktörü/ stem cell factor, mast hücrelerinin havayolu mukozasında tutulmasını sağlar ve antijene özgül İgE moleküllerinin mast hücreleri üzerindeki *yüksek afiniteli Fc-epsilonRCT reseptörleri*ne bağlanmasını aktive ederek bu hücreleri antijen tarafından parçalanmaya ve içindeki proinflamatuvar faktörleri salıvermeye hazırlar). (ii) TSLP (hava yolu mukozasında dendritik hücreleri etkileyerek onların Th2 hücreler'i mukozaya çekmesini sağlar) ve (iii) CCR3'ü aktive etmek suretiyle başta CCL11 olmak üzere eozinofil lökositleri mukozaya çeken birçok kemokin türününün salgılanmasını tetikler.

Yukarıda adıgeçen sitokinlerin ve diğer iltihap mediyatörü proinflamatuvar faktörlerin her biri için, iltihap olayında rol alan efektör hücrelerin sitoplazma membranı üzerinde **özgül reseptörler** vardır. Bu reseptörler üzerinde bu faktörlerin yaptığı **uyarılar,** hücre çekirdeğinde **inflamatuvar genler** denilen sitokin, kemokin, adezyon molekülü, inflamatuvar reseptör, enzim ve diğer proteinlerin genlerinde **transkripsiyon faktörlerini (TF'lerini)** aktive ederler; böylece iltihap dokusunun gelişmesini sağlarlar. Astmada bronş çeperindeki iltihapta rol oynayan **TF'ler şunlardır:** nükleer-faktör-kappa B (NF_KB), aktivatör protein-1 (AP–1), siklik AMP yanıt elementine bağlanan protein ("cAMP response element binding protein"/CREB), aktive edilmiş T hücresi nükleer faktörü ve *sinyal transdüklemeyle aktive edilen transkripsiyon faktörleri (STAT'lar).* Bu TF'ler, iltihap hücrelerinin sayılan inflamatuvar sitokinleri, kemokinleri, adezyon moleküllerini (AM'lerini) üretmelerini sağlayan ve iltihabı başlatıp sürdüren diğer proteinleri kodlayan **genleri** çalıştırırlar.

İnsanlar soludukları hava içinde sürekli olarak çevresel alerjenlere (polenler, ev hayvanlarının çıkardığı tozlar, ev tozu içindeki mikro canlılar ["mites"] ve benzerleri gibi) maruzdurlar. Bu alerjenler hava yolu epiteli tabakası içindeki antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, makrofajlar ve eozinofiller gibi) tarafından fagosite edilirler ve bu hücreler içinde oluşan **antijen molekülleri,** onların özgül sınıf I MHC (majör histokompatibilite kompleksi) proteinleri ile yaptıkları özgül "sınıf I MHC protein + antijen kompleksi" şeklinde T lenfositlere sunulur. Normal kimselerde bu lenfositler bu sunuma az miktarda İgG antikor üreterek fizyolojik nitelikte bir yanıt verirler. Astmalılarda ise lenfositler, aktive edilmiş Th2 lenfositlere dönüştürülür. Bu lenfositler salgıladıkları sitokinlerle aşağıda açıklanan **alerjik inflamasyonu tetiklerler** (Galanter ve Lazarus, 2008). Buna bağlı olarak astma belirtileri ortaya çıkar. **Alerjik inflamasyon,** bronkokonstriksiyon yapar ve **aşağıdaki çoğu histolojik nitelikte olan değişmeler**le kendini gösterir: (i) hava yollarında ödem, (ii) hava yolu epitelinde mukus salgılayan goblet hücrelerinde hiperplazi, (iii) epitel altında fibrozis, (iv) mukus salgılanmasında artma ve buna bağlı olarak bronş ve bronşiyollerin lumeninin daralması ve (v) hava yolu dokusu içinde Th2 lenfositler, antijen sunan hücreler, nötrofil ve eozinofil lökositler ve plazma hücreleri gibi çeşitli iltihap hücrelerinin toplanması.

Th2 hücreler yukarıda belirtilen sitokinler yanında diğer iltihap mediyatörleri olan **kemokinleri** (kemotaksis olayında rol oynayan kemoatraktan sitokinler), **büyüme faktörlerini** ve **koloni stimüle edici faktörleri** de salgılar ve onlar aracılığı ile iltihabı yönlendirirler. Bu maddeler makrofajlardan da salgılanır.

Kemokinlerin başlıcaları, eotaksin 1, onun homologları olan eotaksin 2 ve 3, RANTES ("regulated upon activation, normal T–cell expressed and secreted" deyiminin ilk harflerinden oluşan kısa ad) ve MCP'ler (monosit kemotaktik proteinleri)'dir. Bu kemokinler eozinofiller, onların ön şekilleri ile Th2 tipi T lenfositler, bazofil lökositler ve mast hücreleri gibi iltihap hücrelerinin yüzeyindeki **tek bir reseptör türüne (CCR3 reseptörlerine yani membran EC-reseptör-3'üne)** etki ederek kemotaksis ve inflamasyonu sürdürürler. **Eotaksin 1, 2 ve 3'**ün kemotaksise ek olarak, eozinofillerde ve bazofil lökositler ile **mast hücrelerinde degranülasyon** yapma (yani bu hücrelerin depoladıkları

histamin, prostaglandin D_2 ve sisteinil lökotrienler gibi proinflamatuvar otakoidleri salgılatma) gibi başka önemli işlevleri de vardır.

Bütün bu lokal hormonların ve faktörlerin üretimini, etkinliklerini ve onların bir kısmının etkisine aracılık eden CCR3 reseptörlerini hastanın yararına olacak şekilde **değiştirmeye yönelik yeni ilaçların**, (monoklonal antikorlar, antagonistler ve "antisense" oligonukleotidler gibi) **astmanın özgül tedavisi için** geliştirilmesi konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Belirli sitokinler endotelde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indüklemek suretiyle iltihap hücrelerinin kapiler endoteline yapışmasını ve onların dolaşan kandan bronş çeperine ve lumen içine migrasyonunu sağlarlar. **Adezyon moleküllerinin** çeşitli türleri vardır: interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), damar hücresi adezyon molekülü–1 (VCAM-1) ve endotel-lökosit adezyon molekülü (ELAM). Eozinofillerin ve lenfositlerin bronş çeperinde kandan dokuya geçmeleri için, onların yüzeyine bağlı olan **β_1 integrin** (çok geç antijen-4/very late antigen-4, [VLA-4] gibi) **ve β_2 integrin moleküllerinin** kapilerlerin endotel hücreleri üzerindeki VCAM-1 moleküllerine bağlanmaları gerekir. **İntegrinler eozinofillerin yüzeyinde** yapısal olarak eksprese edilirler, indüklenmeleri sözkonusu değildir. Yukarıda sayılan çeşitli sitokinler ve kemokinler, integrinlerin aktive edilmesini sağlarlar. İntegrinlerin VCAM-1 ile bağlanması onların aktive edilme eşiğini düşürür ve aktivasyonlarını kolaylaştırır.

Yukarıda belirtilen immün mekanizmalar aracılığı ile salgılanan **sitokinler,** bronş çeperindeki aferent sinir uçlarından ve olasılıkla yukarıda sözü edilen NANK nöronlardan doğrudan doğruya veya akson reflekslerini tetikleyerek, toplu bir adla taşikininler denilen **iltihabı artırıcı (proinflamatuvar) nöropeptidlerin salgılanmasını artırırlar.** Böylece sitokinler, bu nöral mekanizma üzerinden de iltihap oluşmasına katkıda bulunurlar. Bu taşikininler P maddesi, nörokinin A ve B ve kalsitonin geni ile-ilişkili peptid (CGRP) dir. Bunlar bronkospazm yanında, Lewis'in üçlü yanıtına (bkz. 86 Konu) benzeyen olaylara da (vazodilatasyon, postkapiler venüllerden dokuya plazma sıvısının sızması, ödem ve lökositlerin damar endoteline yapışması gibi) neden olurlar. İlginç olarak, duyarlı kılınmış lenfositlerin de nöromediyatör salıverilmesindeki artmaya aracılık edebildikleri bulunmuştur.

İltihap hücrelerinden salıverilen bir kinin peptid olan **bradikinin,** astmatik hastalarda güçlü bir bronkokonstriktördür; ayrıca öksürük ve göğüste sıkışma duygusu oluşmasına katkıda bulunur. Böylece, solunum yolu üzerinde yaptığı etkilerle doğal olarak meydana gelen astma epizodunu yakından taklit eder. Bradikinin, bronş çeperindeki afferent C–liflerinin güçlü bir aktivatörüdür; bu nedenle akson refleksi ile aferent sinir uçlarından **bronş düz kaslarını kasan proinflamatuvar taşikininlerin** salıverilmesini artırabilir. Ayrıca; bronş düz kaslarının bradikinin B_2 reseptörlerini aktive ederek direkt bronş büzücü etki yapar.

Mast hücresi, eozinofil lökosit ve diğer iltihap hücrelerinden ve trombositlerden patolojik durumlarda salıverilen lokal hormonlar (otakoidler) bronş çeperinde **bronş ve damar düz kasları ve salgı bezi hücreleri** gibi efektör hücreleri direkt olarak da etkilerler. Şöyle ki bu lokal hormonlardan histamin, lökotrien B_4 (LTB_4) ve sisteinil lökotrienler (LTC_4, LTD_4 ve LTE_4), hidroksieikozatetraenoik asidler (HETE'ler), prostaglandin $F_{2\alpha}$, PGD_2, çeşitli kemotaktik faktörler, tromboksan A_2, bradikinin, PAF ve oksijen radikallerinin güçlü **bronkokonstriktör etkinlik** göstermesine karşılık prostaglandin E'ler ve prostasiklin **bronkodilatör etkinlik** gösterirler. Prostaglandinler, prostasiklin ve tromboksan A_2, **araşidonik asidin siklooksijenaz enzimi** tarafından etkilenmesi sonucu oluşan ürünlerdir; HETE'ler ve lökotrienler ise **lipoksijenaz** enzimi tarafından oluşturulan ürünleridir (bkz. 89. Konu).

İltihap olayına, dokularda yerleşik (migrasyonla kandan gelmeyen) hücreler olan mast hücrelerinin katkısı ayrıntılı olarak 86. Konuda açıklanmıştır.

İltihap oluşmasında önemli rol oynayan diğer anahtar hücreler olan **eozinofil lökositler** kemik iliğinde üretilir ve üretim lokal Th2 lenfositler ve mast hücrelerinin salgıladığı İL-3, İL-5 gibi interlökinler ve GM-CSF (granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör) tarafından stimüle edilir (Galanter ve Lazarus, 2008). Hava yolları ve diğer dokularda damar endotel hücrelerinin adezyon moleküllerine (özellikle VCAM-1'e) bağlanarak dolaşan kandan iltihap odaklarına geçerler (migrasyon). Astmada **eozinofil lökositlerin patojeneze karmaşık ve çoklu işlevli (multifonksiyonel) önemli katkıları vardır:** (i) Aktive edilmiş eozinofiller yerleştikleri dokuda salgıladıkları sitokinler ve kemokinlerle endoteldeki adezyon moleküllerini artırarak dokuya diğer iltihap hücrelerinin migrasyonunu sağlarlar, salgıladıkları sisteinil lökotrienler ve nöropeptidlerle bronkokonstriksiyonu artırırlar, aşırı mukus salgılanması yaparlar ve kapiler permeabilitesini artırırlar. (ii) Ayrıca, lokal doku ve epitel harabiyeti yapan ve remodeling'i indükleyen **sitotoksik granüller** salgılarlar. Bu granüller **bir dizi katyonik proteinler** içerir (majör bazik protein [MBP], eozinofolik katyonik protein [ECP], matriks metaloproteinazları, eozinofil peroksidazı ve eozinofilden-türeyen nörotoksin gibi), (iii) Bunlardan **eozinofil peroksidazı** yüksek derecede reaktif oksijen türleri oluşturarak çevredeki hücrelerin proteinlerini oksidler ve apoptozu indükleyerek o hücreleri öldürür. **Matriks metaloproteinazı** kronikleşmiş astmada ortaya çıkan bir doku reaksiyonu olan bronş ve bronşiyollerdeki kalınlaşma ve remodeling'e katkıda bulunur. (iv) **MBP ve ECP** bronş düz kaslarında proliferasyon ve kasılma yaparak astmada önemli bir belirti alan bronş ve bronşiyollerin aşırı yanıt- verirliliğine katkıda bulunur (v) Yukarıda sayılan bireysel etkilerin toplu bir sonucu olarak astmada immün yanıt şiddetlendirilir.

Genetik dispozisyon: Genetik predispozisyonun astma oluşmasına katkısı varsa da bunun katkı derecesi aydınlatılmamıştır. Astma oluşmasında rol oynayan **atopi** de kalıtsal niteliktedir. Ancak astma ile atopinin bağımsız kalıtım gösterdiği bulunmuştur. İkisinin birlikte olması astma gelişmesini kolaylaştırır.

Patojenezle ilgili diğer durumlar: Astma patojenezinde beta-adrenerjik hipoaktivitenin ve Th1 ve Th2 lenfositlerin etkinliği arasındaki dengenin bozulmasının rol oynadığı varsayım olarak ileri sürülmüştür (bkz. 11. Baskı, s. 596 ve 598).

İlaca bağlı astma: Bazı ilaçlar ve diğer kimyasal maddeler alerjik reaksiyon sonucu astma krizine benzeyen bronkospazm nöbetine neden olabilirler. Bu tür reaksiyonlar astmalılarda, astmalı olmayan kişilerdekinden daha sık ve genellikle daha şiddetli olur. Ayrıca, astmalılar, direkt farmakolojik etkileriyle bronkospazm eğilimi oluşturan beta–blokör ilaçlara çok duyarlıdırlar; bunların göz damla-

sı şeklinde lokal uygulanması bile astmalıda ağır nöbete neden olabilir. Beta–blokör ilaçlara bağlı astma nöbetini beta–mimetik ilaçlar kolayca ortadan kaldıramazlar; fakat teofilin kaldırabilir. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ilaçlar da astmayı kötüleştirebilirler.

Daha önce belirtildiği gibi astmalılarda **aspirin** ve diğer non–steroidal antiinflamatuvar ilaçlar da nöbete yol açabilir. **Aspirine–duyarlı astma,** genellikle idiyosenkratik astmalı erişkinlerde görülür; alerjik astmalı çocuklarda daha seyrektir. Ancak adı geçen ilaçlara bu şekilde reaksiyon veren idiyosenkratik (intrinsik) astmalı olgular, bu tür astmalıların yaklaşık % 10'u kadardır. Bu durumun, alerjen–antikor reaksiyonu veya kalıtımla ilişkisi yoktur. Hastada perenial vazomotor rinit ve onun ardından gelişen hiperplastik rinosinuzit ve nazal poliplerin bulunması, bu özel astma türüne predispozisyonu gösterir. Bu tür astması olan hastalar, aspirin dışında diğer antiinflamatuvar ilaçlara da onların siklooksijenazı (COX'u) inhibe etme güçleri ile orantılı bir derecede duyarlıdırlar. Parasetamol, dekstropropoksifen ve COX-2'ye görece selektif ilaçlar olan meloksikam, nimesulid ve benzerleri gibi analjezik ilaçlar astmalılarda görece güvenlidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) patojenezi: Antiastmatik ilaçlar KOAH'ın semptom ve belirtilerinin düzeltilmesi için de kullanılırlar. Buna bu Konunun sonundaki Klinik Farmakoloji ile ilgili bölümde değinilmiştir. Burada bu hastalığın patojenezine değinilecek ve astma patojenezine göre farklılıkları vurgulanacaktır. Bu farklılığın antiastmatik ilaçların KOAH tedavisinde kullanıldıkları zaman gösterdikleri kısıtlılığın anlaşılması bakımından önemi vardır.

KOAH, genellikle solunan havadaki çevresel zararlı maddelere görece fazla miktarda ve uzun süre maruz kalma sonucu oluşan bir hastalıktır. Olguların yaklaşık %90'ında hastalık nedeni kronik sigara dumanı inhalasyonudur. Bunun sonucu bronş ve bronşiyollarda kronik inflamasyon oluşur. Astmada hava yolundaki inflamasyon dokusu $CD4^+$ T lenfositler, mast hücreleri, B tipi lenfositler ve eozinofillerden oluştuğu halde, KOAH'da inflamasyon dokusu nötrofil lökositler ve monositlerden zengindir (Galanter ve Lazarus, 2008). Adıgeçen iltihap hücrelerinin toplanmasında sigara dumanının ve solunan hava içindeki zararlı maddelerin alveol çeperinde bulunan alveoler makrofajları stimüle etmesi ve bu hücrelerin de nötrofilleri akciğer dokusuna çeken kemokinleri salgılaması birincil rol oynar.

Hava yollarındaki inflamasyonla birlikte KOAH'ta inflamasyon dokusundaki nötrofillerden ve makrofajlardan salgılanan **proteinazların, özellikle matriks proteinazlarının lokal etkisiyle,** alveol çeperine işlevsel önemi olan elastikliği sağlayan **elastin adlı özel protein yıkılır** ve onun alveol etrafında oluşturduğu elastik çerçeve çöker, ayrıca akciğer parenkimasını destekleyen matriks yapısının yapı taşları olan diğer proteinler de yıkılır. Bu olaylar sonucu kaybolan alveollerin yerini daha büyük hava keseleri alır, böylece akciğerde **amfizem** gelişir. Alveollerin kaybolması ile birlikte akciğer dokusunda **fibrozis** ve bronsiyollerde mukus salgılanmasında artma da meydana gelir. (Galanter ve Lazarus, 2008).

Astmayla, KOAH arasında, inflamasyon dokusunu oluşturan iltihap hücrelerinin türleri bakımından olan farklar, bu arada mast hücrelerinin KOAH'lı akciğer dokusunda fazlalaşmaması nedeniyle bu hücrelerin salgıladığı sisteinil lökotrienler ve bu hücreler üzerinden alerjik reaksiyon oluşturan İgE'ler KOAH patojenezinde belirgin bir rol oynamazlar.

İki hastalık arasındaki **önemli diğer bir fark şudur:** astmada hava yollarındaki inflamasyon ve neden olduğu belirtiler genellikle geri-dönüşlü (reversibl) olduğu halde KOAH'ta inflamasyon ve onun yol açtığı belirtiler genellikle kalıcıdır ve geriye dönmez.

KOAH'ta hava yollarında astmada olduğu gibi aşırı tepki-verirlik (hiperreaktivite) vardır.

KOAH çoğu zaman birbirine eşlik eden **kronik bronşit ve emfizem** komponentlerinden oluşur. Bazı hastalarda kronik bronşit ve diğerlerinde amfizem klinik tabloya egemendir.

İLAÇLAR

Sınıflandırma

Astma tedavisinde kullanılan ilaçların başlıcaları **altı gruba ayrılırlar:** (i) Beta–adrenerjik reseptör agonistleri (beta-mimetikler), (ii) Kortikosteroidler, (iii) Antimuskarinik ilaçlar, (iv) Teofilin, (v) Mast hücresi stabilizatörleri, ve (vi) Lökotrien antagonistleri (lipoksijenaz inhibitörleri ve sisteinil lökotrien reseptör blokörleri). Astma patojenezinde rol oynayan çeşitli patolojik olayların düzeltilmesi, genellikle bir gruptan ilaçla mümkün değildir. Bu nedenle astmanın kronik tedavisinde ve özellikle nöbetin geçirilmesinde genellikle **kombine ilaç uygulaması** yapılır.

1. BETA–ADRENERJİK RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Bunlara kısaca beta-agonistler veya **beta-mimetikler** de denilir. Bu gruptaki ilaçlar, bronş düz kaslarının membranındaki β_2–adrenerjik reseptörleri uyararak bronş ve bronşiyolleri genişletirler. Ayrıca bronş mukozasındaki mast hücrelerinden ve astmadaki lokal havayolu iltihabının karakteristik üyesi olan eozinofil lökositlerden iltihap yapıcı ve bronkokonstriktör mediyatörlerin salıverilmesini inhibe etmelerinin de bronkodilatör etkilerine katkısı olabilir. Temel farmakolojik özelliklerine 73. Konuda değinilmiştir.

Yeterli dozda verildiklerinde bu gruptaki çeşitli ilaçların yaptıkları bronş dilatasyonunun derecesi farklı değildir. Bronkodilatör olarak eşit–etkin dozda verildiklerinde aralarındaki fark, esas olarak kardiyak β_1–reseptörleri etkileme dereceleri dolayısiyle kalple ilgili yan tesirleri bakımındandır. Bazı beta–mimetik ilaçlar (adrenalin ve izoproterenol gibi) bronkodilatör olarak selektif değildirler; şu anlamda ki β_1–reseptörleri de belirgin derecede uyarırlar ve sık olarak ve oldukça güçlü bir şekilde başta taşikardi olmak üzere kalp stimülasyonu ile ilgili yan tesirler yaparlar; hatta bazılarının ilave olarak α–mimetik etkileri de vardır, böylece kan basıncını yükseltirler (adrenalin ve efedrin gibi).

Aralarındaki diğer farklar farmakokinetik özellikleri ve buna bağlı olarak veriliş yolları ve etki süreleri bakımındandır.

Beta–agonist ilaçlar ağızdan veya inhalasyonla **düzenli olarak verilerek** nöbetlerin önlenmesine yönelik **kronik önleyici tedavi için** kullanılırlar; aşağıda açıklandığı şekilde uzun sürede antiastmatik etkilerine karşı tolerans gelişmesi nedeniyle ve ayrıca, astmanın iltihabi bir durum olduğunun kanıtlanması üzerine, kronik nöbet önleyici tedavi-

de **kronik kortikosteroid inhalasyonu beta$_2$-agonisti tedavisinin önüne geçmiştir.** Beta$_2$-agonistler (özellikle kısa etkili olanlar) nöbet sırasında (gerektikçe) inhale edilerek **nöbetlerin akut tedavisi** (geçirilmesi) için de kullanılırlar; bu amaçla **en tercih edilen** anti–astmatik ilaçlardır. Hafif ve orta derecedeki astma nöbetleri beta$_2$-agonist inhalasyonuna çabuk yanıt verir; eğer günde birden fazla inhalasyon gerekiyorsa Tablo 5.2'deki 2. basamaktan başlanarak **basamaklı tedavi** uygulanır. Kriz tedavisinde tercihan inhalasyon yoluyla kullanılırlar. Antiastmatik ilaçların inhalasyonla verilmelerinin sağladığı yararlara ve bu yöntemlerin ayrıntılarına ileride Klinik Farmakoloji ile ilgili kısımda değinilmiştir.

Bronkodilatör olarak klinik etkililiklerinin (efikasitelerinin) yüksek olması bu ilaçların üstünlüğünü oluşturur; fakat uzun süre (bazen birkaç hafta) kullanılışları halinde, bronkodilatör etkilerine karşı **kısmi tolerans** gelişmesi bu ilaçların terapötik değerini olumsuz yönde etkiler. Bronş düz kasları üzerindeki gevşetici etkilerine karşı gelişen tolerans hafif derecede, fakat mast hücresinden iltihap yapıcı bronkokonstriktör madde salıverilmesini inhibe edici etkilerine karşı gelişen tolerans fazla derecededir.

Tolerans gelişmesinde **üç olay** rol oynar: **(i)** Beta-reseptörlere kenetli kinazların ve/veya sAMP'ye –bağımlı protein kinazın (protein kinaz A'nın), bu reseptörü fosforile etmesi sonucu reseptörde desensitizasyon oluşur. **(ii)** Reseptörün uzun süre agoniste maruz kalması sonucu havayolu düz kas ve mast hücrelerinde β_2–reseptör sentezinin azalması nedeniyle membrandaki reseptör sıklığı azalır **(reseptör down–regulation'u)**. Tolerans gelişmesi ile, beta–reseptör sentezini kodlayan genin **sAMP yanıt elementine**, bir transkripsiyon faktörü olan **CREB'in (sAMP yanıt elemanına bağlanan proteinin) bağlanmasının** azalması arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Kortikosteroid (glukokortikoid) ilaçlar kendi reseptörleri ile birleştikten sonra adı geçen genin düzenleyici bölgesindeki **glukokortikoid yanıt elementi** (glucocorticoid response element, GRE) adlı DNA segmentine bağlanarak β_2–reseptör geninin trankskripsiyonunda beta–agonist ilaçlara maruz kalmanın yaptığı azalmayı ve böylece, ona bağlı β_2–reseptör down–regulation'unu önlerler. Öte yandan beta–agonistlerin de glukokortikoid hormon ve ilaçların antiastmatik etkisini önleme potansiyeli vardır. **(iii)** Fosfodiesteraz enzimlerinin zamanla indüklenmesi sonucu hücrede sAMP'nin yıkımı artar.

Beta–agonist bronkodilatörlere karşı gelişen **toleransın klinik bakımdan önemli özellikleri** şunlardır: (i) Tolerans tam değil, kısmidir; başka bir deyişle bronkodilatör yanıtın tamamen veya büyük çapta ortadan kalkması söz konusu değildir. Yanıtta hafif veya orta derecede bir azalma olur, etki süresi kısalır. (ii) Toleransın gelişme hızı, başlangıçta maksimuma çıktıktan sonra, tedaviye devam edilirse, yanıttaki azalma, artık oldukça yavaş bir şekilde gelişir. Böylece tolerans, tedavinin devamı yönünden genellikle bir sorun oluşturmaz. (iii) Dozun yükseltilmesi toleransı yenebilir. (iv) İlaç yüksek dozda ve kesintisiz kullanılırsa tolerans daha çabuk gelişir ve daha belirgin olur. Bazı araştırıcılar ufak dozda ilaçla (izoproterenol, salbutamol ve terbutalin gibi) yapılan ve bir yıl kadar süren tedavide belirgin bir tolerans oluşmadığını gözlemişlerdir. Öte yandan bazı beta–agonistlerin, alerjene bağlı olarak havayolları mukozasında gelişen inflamasyonu artırdıkları saptanmıştır. (v) Birlikte kortikosteroid ilaç kullanılması, beta–mimetik ilaçlara karşı tolerans gelişmesini yukarıda açıklandığı şekilde önler.

Tolerans yanında sözkonusu ilaçların bronkodilatör etkinliğini azaltan diğer bir olay daha vardır. Şöyle ki, hastada hipoksiye bağlı olarak gelişmiş asidoz varsa, beta–agonist ilaçların bronkodilatör etkisi azalır, bu durumda tedaviden önce **asidozun düzeltilmesi** gerekir.

Beta–agonist bronkodilatörlerin **kalp ile ilgili yan tesirlerinin** önemli olanları, taşikardi, palpitasyon ve aritmi yapmaları ve myokardın oksijen tüketimini artırmalarıdır. Son durum koroner kalp hastalığı olanlarda sorun yaratır. Bronkospazm sırasında gelişen hipoksi, beta–agonist ilaçların aritmojenik etkinliğini potansiyalize eder; bu nedenle hipoksi zemini üstünde, sözkonusu ilaçlar tehlikeli ventriküler taşiaritmiler oluşturabilirler. **Diğer yan tesirler** arasında, tremor oluşturmaları ve alfa–mimetik etkili olanların kan basıncını yükseltmeleri sayılabilir. Tremor esas olarak beta–agonistlerin periferik etkileri ile çizgili kaslardaki nöromüsküler kavşakta aşırımı artırmalarına bağlıdır. Ayrıca çizgili kas krampı yapabilirler. Kan kimyası ile ilgili yan tesirlerinin en önemlisi hipokalemidir; bundan başka hiperglisemi, hiperlaktikasidemi ve serbest yağ asidi düzeyinde yükselme yaparlar.

Nadir olarak ilacın aşırı dozda verilmesi paradoksik bronkokonstriksiyona neden olabilir. Adrenalin gibi ilaçlarla oluştuğunda, bu yan tesir, bronkokonstriksiyon yapma potansiyeli bulunan alfa–adrenerjik reseptörlerin aşırı uyarılmasına bağlı olabilir.

Beta–agonist ilaçların aerosollerinin sık olarak ve aşırı dozda inhalasyonunun seyrek de olsa kalp durması ile ölüm yapabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle beta–agonist ilaçların yüksek dozda, gereğinden daha kısa intervallerle ve gereğinden daha uzun bir süre kullanılmasından kaçınmak ve kontrindikasyonlarına dikkat etmek gerekir.

SELEKTİF–OLMAYAN BETA–AGONİST BRONKODİLATÖRLER

Adrenalin: Farmakolojik etkilerinden ayrıntılı olarak 73. Konuda sözedilmiştir.

Bronkodilatör etkisinde, bronş ve bronşiyollerin düz kaslarını gevşetmesi yanında, vazokonstriktör etkisiyle bronş mukozasını büzmesi ve mukoza ödemini azaltması da rol oynar. Anafilaktik şokta gelişen bronkospazma karşı, aynı yoldan verildiğinde aynı derecede bronkodilatasyon yapabilen diğer beta–mimetik etkili ilaçlara tercih edilir; çünkü bronkospazma ilave olarak alfa–mimetik etkisiyle, düşmüş olan kan basıncını ve varsa, larinks ödemini de düzeltir.

Yaşamı tehdit edecek derecede ağır olan akut astma krizinde yüksek akışlı oksijen uygulamayla birlikte kısa etkili beta$_2$-agonistlerin nebülizör kullanılarak inhale ettirilmesi, bu mümkün değilse bu ilaçların i.v. uygulanması tavsiye edilir. Bunlar mümkün değilse adrenalinle tedavi düşünülebilir.

Adrenalin hidroklorür astma krizinin tedavisi için yukardaki koşullarda erişkinlerde 0.25–0.5 mg dozunda **s.k. veya i.m.** suretiyle kullanılabilir. Bu dozun etkisi iki saat kadar sürer. Duruma göre, injeksiyon iki saatte bir yeteri kadar tekrarlanır. Çocuklarda 0.01 mg/kg dozunda 4 saatte bir injekte edilir. Kriz şiddetli ise yukarda belirtilen dozlar 20 dakika ara ile iki kez daha tekrarlanır. Daha sık veya daha fazla sayıda yapılması etkinliği, artırmadıktan

başka, kardiyovasküler yan tesirleri tehlikeli dereceye çıkarabilir. Sık injeksiyon, akut tolerans gelişmesine ve bazen paradoksik bronkokonstriksiyon oluşmasına da neden olabilir. Çok acil durumlarda intravenöz yoldan injekte edilebilir; bunun için ampul içeriği fizyolojik serum ile en az 10 kez seyreltilmeli ve injeksiyon yavaş olarak yapılmalıdır.

Efedrin: Zayıf beta–mimetik etkisi yanında alfa–mimetik etki de yapar. Bronkodilatör etkinliği zayıf olduğu için artık bronkodilatör olarak pek kullanılmamaktadır. Özelliklerine 73. Konuda ve Kitabın 8. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.711).

SELEKTİF ETKİLİ BETA–AGONİST BRONKODİLATÖRLER ($BETA_2$–AGONİSTLER)

Selektif–olmayan beta–agonistlerin kalpteki β_1–reseptörler üzerinden olan yan tesirleri, hastalar için rahatsız edici olmaları yanında, hekimler için daha fazla bronkodilatör etki elde etmek amacıyla doz artırılmasını kısıtlayan bir faktör oluşturur. Bu nedenle 1960'lardan başlayarak bronş ve bronşiyollerin β_2–reseptörlerine karşı afiniteleri, kalpteki β_1–reseptörlerine karşı olandan daha fazla olan selektif bronkodilatör ilaçlar çıkarılmıştır. Bu ilaçların selektifliği görelidir; mutad dozlarda uygulandıklarında kalbi uyarma potansiyelleri vardır, fakat adrenalininki kadar belirgin kalp stimülasyonu yapmazlar.

İn vitro preparatlarda yapılan laboratuvar deneyleri ile selektif β_2–agonistlerin bir deneyde kalp kası (β_1 etki) ve diğer deneyde trakea düz kası (β_2–etki) üzerinde saptanan eşik–etkin dozlarını (konsantrasyonlarını) oranlayarak bu ilaçların **selektiflik indeksleri** saptanabilir. Bronşiyal astmalı hastalarda, ilacın kalp atış hızında ve zorlu ekspirasyon hacminde yaptığı % artmalar için elde edilen doz–yanıt eğrileri üzerinde **eşit–etkin doz oranını (kalp/akciğer eşit–etkin doz oranı)** hesaplamak suretiyle de aynı saptama yapılabilir (bkz. 11. Baskı, s.599).

Selektif etkili $beta_2$–agonist bronkodilatör ilaçların sayısı giderek artmaktadır. Bunlardan görece fazla denenmiş olanlar, terbutalin ve salbutamoldur. Bunlar **kısa etki süreli** ilaçlardır. Daha sonra çıkan **etki süresi uzun** olan **salmeterol ve formoterol** bunların yerini almaktadır. Diğer beta–agonist ilaçlarla olduğu gibi selektif etkili ilaçların bronkodilatör etkisine karşı da uzun süre kullanıldıklarında kısmi tolerans oluşur.

Selektif beta–agonistler genellikle ağızdan sistemik olarak değil, **aerosol veya kuru toz inhalasyonuyla lokal uygulanırlar.**

(i) Kısa etki süreli olanlar: Astma nöbetinin akut tedavisi için nöbet esnasında inhalasyonla (aerosol şeklinde, aerosol etkisizse nebülizör solüsyonu şeklinde) ve gerekirse injeksiyonla (i.m., s.k. veya i.v. (yavaş) injeksiyon ya da i.v. infüzyon) kullanılırlar. Astma nöbetlerinin profilaksisine yönelik kronik tedavide, kısa etkili agonistlerin yavaş-salan* (uzun etkili) tablet şekilleri hariç inhalasyonla verilen kısa etki süreli $beta_2$ agonistleri kullanılmaz; **bu indikasyonda uzun etkili $beta_2$-agonistlerin inhalasyonu tercih edilir.** Ancak ekzersize bağlı astma nöbetinin önlenmesi için kısa etkili ilaçlar ekzersizden önce inhale edilerek kullanılabilir, bu amaçla uzun etkili $beta_2$ agonist inhalasyonu da kullanılabilir.

Salbutamol (Albuterol): Etkisinin niteliği bakımından terbutaline benzeyen bir selektif bronkodilatördür. **Akut bronşiyal astma nöbetlerinin geçirilmesi** (tedavisi) için, ölçülü inhalatör içindeki basınçlı aerosolü her seferinde ağız içinden iki kez (toplam 200 μg) inhale edilir; her bir püf 100 μg ilaca eşdeğerdir. Etkisi kısa zamanda (5 dakikada) başlar, 30–40 dakikada maksimuma çıkar ve 4–8 saat kadar sürer. Bu şekilde günde 3–4 kez uygulanabilir. Kuru toz halinde inhalasyon yapılmaya özgü müstahzarları da yapılmıştır, bir kezde 200–400 μg dozunda inhale edilir. % 0.5'lik solüsyonu nebülizör içinden inhale edilebilir. Özel durumlarda bir ventilatör aracılığı ile intermitent pozitif basınçlı ventilasyon yöntemi ile uygulanabilir. Beklometazon dipropionat veya ipratropium bromür ile **kombine aerosol preparatı** şeklinde de kullanılabilir. İpratropium ile kombine nebülizörlük preparatı da vardır. Aynı indikasyonda salbutamol i.v. injeksiyon veya infüzyonla da kullanılabilir. Duruma göre s.k. veya i.m. injekte edilebilir.

Astma **nöbetlerinin önlenmesi için** yapılan **kronik tedavide** eskiden ağız yolundan günde normal (hızlı-salan) tablet şeklinde 3–4 kez 2–4 mg dozunda verilmişse de etkisi kısa süreli ve yan tesirleri fazla olduğu için bu şekilde kullanılması artık tercih edilmez. Ancak bu yoldan kullanılmak üzere oral osmotik terapötik sistem (bkz. 3. Konu) şeklinde yavaş-salan (uzun etkili) tablet içinde günde bir kez 8 mg veya iki kez 4 mg verilebilir. İnhalasyon almakta zorluk çeken hastalarda (özellikle çocuklar ve yaşlılar gibi) nöbetlerin tedavisi için normal tablet şeklinde ağızdan kullanılabilir.

. Yan tesirleri diğer beta–agonistlerinkine benzer. Salbutamol'un SSS üzerinde de etkisi vardır. Çocuklarda yan tesir olarak hiperaktivite ve manik davranış oluşturduğu görülmüştür. Salbutamol inhalasyonunun, oluşturduğu öfori verici etki nedeniyle astmalı olmayan kişiler tarafından kötüye kullanıldığı bildirilmiştir.

Terbutalin: Farmakolojik profili bakımından salbutamola benzer. **Akut astma nöbetlerinin geçirilmesi (tedavisi)** için rutin olarak inhalasyonla veya acil durumlarda injeksiyon suretiyle kullanılır. İnhalasyon için ölçülü inhalatör içindeki basınçlı aerosolü veya inhalasyonluk toz şekli kullanılır veya %1'lik solüsyonu nebülizör içinde uygulanabilir. İnhalasyon suretiyle uygulandığında ise etkisi 4–8 saat kadar devam eder.

Acil durumlarda ciltaltından veya intramüsküler 0.25-0.5 mg dozunda injekte edilir ve etkisi genellikle 4 saat kadar sürer. Fakat gerektiği taktirde, ilk injeksiyondan 15–30 dakika sonra aynı doz bir kez daha uygulanabilir. 8-10 saat boyunca 1.5-5 μg/dakika hızında infüzyon yapılabilir. Çocuklarda parenteral doz 0.01 mg/kg (maksimum 0.25 mg)'dır.

En sık görülen yan tesiri tremordur. β–agonistlerin yaptığı diğer yan tesirleri de oluşturur.

Bambuterol ve fenoterol: Bunlar farmakolojik etki kalıbı bakımından salbutamola benzeyen selektif etkili ilaçlardır. Sadece ağız yolundan kullanılırlar (bkz. 11. Baskı, s.600). Türkiyede pazarlanmamışlardır.

* yavaş-salımlı da denebilir.

(ii) Uzun etki süreli olanlar:

Genellikle astma nöbetlerinin (özellikle gece gelen ve ekzersize bağlı) **önlenmesi** için inhalasyon suretiyle **kronik tedavide kullanılırlar; akut nöbetin geçirilmesi için kısa etkili beta$_2$-agonistlerin inhalasyonu tercih edilir,** onların etkileri daha çabuk başlar. Ağızdan veya parenteral kullanılmazlar; bu yollardan beta$_2$-agonist verilmesi gerektiğinde kısa etki süreli olan önceki alt-gruptaki ilaçlar verilir.

Salmeterol ksinafoat: Salbutamol'un, daha uzun lipofilik yan zincir içeren uzun etkili bir türevidir. Sistemik verildiğinde plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrü, salbutamolunkine yaklaşık olarak eşittir (3–4 saat). İnhalasyonla bronş mukozasına lokal uygulandığında ise 10–12 saat kadar süren uzun bir bronkodilatör etki yapar. Bu süre aynı yoldan salbutamol uygulandığında 4–6 saat ve terbutalin uygulandığında 4 saat kadardır. Lokal uygulanan salmeterolun uzun etkili olması, hedef hücre membranında beta–2 reseptör yakınındaki bir "ekzo–reseptör" noktaya sıkı bir şekilde bağlanarak orada uzun süre kalmasına bağlı olabilir.

Aerosol şeklinde **günde 2 kez** 50–100 μg dozunda inhalasyonla verilir. Bu doz günde 4 kez uygulanan 200 μg salbutamolunkine yaklaşık olarak eşit derecede etkinlik gösterir. Tek başına inhale edildiğinde yaşamı tehdit eden nöbetleri artırabildiğinden **birlikte bir kortikosteroid** de inhale edilmelidir. Kronik bronşit, amfizemli ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklı hastalarda da kullanılabilir. Kaslarda tremor, başağrısı ve başdönmesi yapabilir. Dozu yükseltilirse uykuyu bozabilir. Olağan dozlarda kan basıncı ve kalp hızı üzerindeki etkileri minimal derecededir. Koruyucu etkisine karşı diğer beta–mimetiklerinkine göre daha çabuk tolerans gelişir; klinik denemelerde mortalitede istatistikçe anlamsız da olsa artma yaptığı bulunmuştur (Castle ve diğ., 1993).

Formoterol (Eformoterol): Salmeterol gibi, uzun etkili bir selektif β_2–reseptör agonistidir. Etkisinin uzun sürmesi dokuda yıkımının yavaş olmasına bağlıdır. İnhalasyon yoluyla verildiğinde bronkodilatör etkisi yaklaşık 12 saat kadar devam eder. Salmeterol gibi günde 2 kez uygulanması yeterli olmaktadır. Aerosolunun bir püfü 12 μg ilaç verir. Olağan dozu günde iki kez 12 veya 24 μg (iki püf)'tür.

2. KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler (glukokortikoidler), astmada havayollarının çeşitli bronkokonstriktör etkenlere karşı hiperreaktifliğine yol açan ve bazı araştırıcılara göre astma patojenezinde primer nedeni teşkil eden **mukozadaki inflamasyonu baskılarlar (antiinflamatuvar etki).** Ayrıca mukozadaki ödemi azaltırlar ve bronş düz kaslarındaki beta–adrenerjik reseptörlerin adrenerjik nörotransmitere ve hormona (noradrenalin ve adrenalin) **duyarlığını artırırlar;** bu reseptörleri aktive ederek bronşları genişleten ve bronkokonstriktör stimuluslara karşı koruyucu etki yapan **beta–agonist ilaçlara karşı tolerans gelişmesini önlerler.** Bu özellikleri nedeniyle, havayolları düz kaslarındaki hiperreaktiviteyi azaltırlar veya ortadan kaldırırlar.

Astma nöbetlerinin profilaksisi için kullanılırlar. **Bronkodilatör etkileri yoktur.** Antiastmatik etkileri, bronkodilatör ilaçlarınkinden farklı olarak **hemen başlamaz.** İnhalasyonla da verilseler terapötik etkileri 3-7 günlük bir gecikmeyle başlar. Deney hayvanlarının akciğer homojenatlarında, radyoligand bağlama yöntemi ile yapılan incelemelerde dokuda beta–reseptörlerin dansitesini ve böylece hücrelerin beta–agonist etkenlere reaksiyon yeteneğini artırdıkları saptanmıştır. Ayrıca, noradrenalin ve adrenalin'in ekstranöronal alımını (uptake'ini) inhibe ederler.

KOAH'ta astmada olduğu kadar etkili değildirler. Üç-dört haftalık bir tedavi ile semptomların ortadan kalkması kesin tanı konulamayan durumlarda hastalığın astma olması lehine bir bulgudur.

Antiinflamatuvar etki mekanizmaları: Havayolları mukozasındaki **antiinflamatuvar etkileri,** bu Konunun giriş kısmında açıklandığı gibi iltihaba katkıda bulunan hücrelerin çekirdeğindeki gen transkripsiyonu olaylarını inhibe etmek suretiyle, (i) iltihap mediyatörü olan sitokinlerin ve kemokinlerin sentezini yapan enzimlerin ve (ii) inflamatuvar prostaglandinlerin, tromboksan A_2'nin ve lökotrienlerin sentezinde rol oynayan siklooksijenaz–2 (COX–2) ve lipooksijenazın ekspresyonunu azaltmalarına bağlıdır.

Kortikosteroidlerin genel etki mekanizması 76. Konuda (bkz. Şekil 76.10) ve 78. Konuda açıklanmıştır. Astma bağlamında hedef hücrelerde yaptıkları **antiinflamatuvar etkilerin mekanizmasında,** oluşması, s. 521'de açıklanan sitokin reseptörlerine gelen *iltihabı tetikleyen uyarıların,* iltihap hücrelerindeki transdüklenme kaskadında histon asetiltransferaz etkinliğini artırma basamağını tersine çevirerek histonlarda deasetilasyon yapmaları rol oynar. Deasetilasyon olayında rol oynayan histon deasetilaz 2 (HDAC-2 enzimi) kortikosteroidler tarafından stimüle edilir.

Son zamanlarda glukortikoid ilaçların *yan tesirleri ile ilgili hücresel mekanizmaları,* bu ilaçların *terapötik etkilerinin yöneltildiği hedef hücrelerdeki mekanizmalara göre* daha fazla inhibe eden, "ayrıştırılmış etkili steroid" ("dissociated steroid") türevlerinin yapılmasına başlanmıştır. Bunlara **selektif glukokotikoid reseptör aktivatörleri** (SEGRA'lar) adı verilir. Bu gelişme glukokortikoid farmakolojisi ile ilgili aşağıdaki gözlemelere dayanır (Barnes, 2010).

Eskiden beri kullanılan klasik glukokortikoid ilaçların olağan etkileri, esas olarak hücre çekirdeğinde hedef genlerde **trans-aktivasyon** yapmaları ile meydana getirilir. Bunun için hücrede glukokortikoidler tarafından aktive edilen glukokortikoid reseptörleri (GR'ler) **dimer** haline geçerler. Bu şekilde oluşan reseptör dimerleri, GR tarafından etkilenen genlerin körükleyici (promoter) *bölgesindeki glukokortikoid yanıt elementi (GRE, glucocorticoid response element, bkz. 70. Konu, Şekil 70.10)* adı verilen DNA segmentine bağlanarak transaktivasyon olayı ile ilgili: (i) histon deasetilaz-2 (HDAC2) enzimini aktive ederler ve (ii) proinflamatuvar bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappaB'nın ekspresyonunu inhibe ederler. Böylece hücrede antiinflamatuvar etki yapan MKP-1 ve benzeri proteinlerin sentezini artırırlar. Aynı zamanda ilaç yan etki oluşması ile ilgili hücrelerde, glukokortikoidler bu etkilerle ilişkili genleri de etkileyerek bu etkilere aracılık eden işlevsel proteinlerin sentezini de aktive ederler veya baskılarlar. Bu durumda, klasik glukokortikoid ilaçların terapötik etkisi ile yan tesir yapıcı etkisi ayrıştırılmış olmaz. **Ayrıştırılmış etkili yeni glukokortikoid ilaçlar** ise hedef hücrelerde genomik-olmayan bir mekanizmayla **trans-represyon** (trans-baskılama) yaparlar. Bu olay

aslında klasik glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkisinde de kısmen rol oynar ve transaktivasyon olayına göre daha belirgin bir derecede ortaya çıkar. Trans-represyon, **GR dimerleri aracılığı ile değil,** hedef hücrelerdeki GR monomerleri aracılığı ile meydana getirilir. Şöyle ki GR'ler glukokortikoidler tarafmdan aktive edilince, aktive reseptör monomerleri, hücrelerde genlere dokunmadan, "reseptör -glukokortikoid molekülü kompleksi", nükleerfaktör kappaB (NF-KB) ve histon deasetilaz 2 (HDAC2) molekülleri ile bağlanmak suretiyle sitokinlerin, adezyon molekülleri ve benzerleri gibi *inflamasyon yapıcı faktörleri* oluşturmasını bloke ederler; bu olaya histon deasetilasyonu eşlik eder.

Trans-aktivasyon olayının rol oynadığı antiinflamatuvar etkide, *anti-inflamatuvar proteinlerin sentezinin artması* yani dolaylı bir etki rol oynadığı halde, trans-represyon olayında hücrede *inflamatuvar proteinler*in sentezinin azaltılması yani direkt bir etki rol oynar. Trans-represyon olayı inflamatuvar etki bağlamında oluştuğu, fakat yan tesirler bağlamında oluşmadığı için bu olayla etki yapan glukokortikoidlerin terapötik indeksi (terapötik etki/ toksik etki oranı) daha yüksek olur. Ancak, glukokortikoidlerin terapötik antiinflamatuvar etkilerinde, kısmen trans-aktivasyon olayı da rol oynadığından *sadece trans-represyon yapan, etkisi-ayrışmış yeni glukokortikoidlerin klinik etkililiği daha az olabilir.*

Kullanılışları: Kullanılışları bakımından **iki tür kortikosteroid ilaç** ayırt edilir: **(i) Aerosol şeklinde inhalasyonla uygulananlar** (beklometazon, budesonid, flutikazon ve mometazon gibi). **(ii)** İnhalasyonla kullanımın yeterli olmadığı akut ağır astma tedavisinde **oral veya parenteral kullanılanlar** (prednizon ve metilprednizolon gibi). Birinci gruptakiler fazla lipofilik bileşiklerdir ve hava yollarına püskürtüldüğünde bronş mukozasına iyi nüfuz ederler ve orada iyi tutulurlar. Etki yerinde yüksek konsantrasyon oluştururlar. Küçük dozda verildikleri için sistemik yan tesirleri azdır. Bunlara **inhale veya inhalasyonluk kortikosteroidler** denilir; başka yoldan kullanılmazlar. İkinci gruptaki sistemik kortikosteroidler, astmalıda infeksiyon epizodları sırasında veya inhale kortikosteroidler dahil antiasmatik ilaç kombinasyonuna yeterli yanıt vermeyen olgularda onlara eklenerek kullanılırlar. Kortikosteroidlerin farmakolojisine 78. Konuda değinilmiştir.

İnhale kortikosteroidler astma nöbetlerinin **profilaksisi için kullanılırlar.** Bronkodilatör etkileri olmadığı için **akut nöbetlerinin tedavisi için tek başlarına kullanılmazlar.** Ancak bir bronkodilatör ilaca ek olarak kullanılabilirler. Glukokortikoid yanında salmeterol ya da formeterol gibi uzun etkili bir beta-agonist içeren sabit dozlu kombinasyon şeklinde üretilen inhalasyon aerosolü veya kuru toz preparatları da pazarlanmıştır. Kronik astma tedavisinde basamaklı tedavi programına göre inhale kortikosteroidlerin kullanılmasına ve dozlarına Tablo 52.2'de değinilmiştir.

Ağır akut astma nöbetlerinin tedavisi için sistemik kortikosteroidler ilk 24-72 saat boyunca i.v. injeksiyonla veya infüzyonla görece yüksek dozda verilirler, sonra oral verilmeye başlanılabilir. Hatırda tutulması gereken bir nokta i.v. verilseler bile etkinlikleri hemen değil, **ilk dozdan sonra en az 6 saat gecikme ile başlar.** Bu nedenle, birlikte $beta_2$-agonist inhalasyonu ve/veya duruma göre teofilin (aminofilin) injeksiyonu yapılır. Prenizolon, ağızdan 40-50 mg dozunda verilir. Başlangıçtaki tedavi için i.v. hidrokortizon tercih edilmişse, bu ilaç önce 4 mg/kg yükleme dozunda verilir. Birkaç saat sonra 3 mg/kg i.v. infüzyonla verilerek idameye geçilir ve bu doz 6 saatte bir tekrarlanır. Hidrokortizonun sistemik uygulamaya özgü müstahzarları Türkiyede pazarlanmamıştır.

İlk 24–72 saatten sonra başlayan oral tedavi için günde 30–60 mg (veya 0.5–1 mg/kg) prednizolon veya eşdeğeri, günde bir kez verilir. 3–5 günde bir, doz 1/5–1/3 oranında azaltılarak, sonunda ilaç kesilebilir. Akut durum geçtikten sonra yan tesirleri azaltmak için iki günlük doz **gün aşırı** verilebilir; bu, glukokortikoidlerin büyüme üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için çocuklarda özellikle tavsiye edilir. Öte yandan bazı kaynaklar, böyle bir uygulamanın ilaç alınmayan günlerde astma nöbeti olasılığını artırdığını bildirmiştir.

Sistemik glukokortikoid uygulamasını gerektirebilen diğer bir durum, **status astmatikus**'tur. Bu durumda, **esas ilaç olarak** parenteral beta–agonist bir bronkodilatör veya teofilin (aminofilin) verilir. Onun etkinliğini artırmak için 100–200 mg i.v. hidrokortizon uygulanır; injeksiyonlar duruma göre 2–6 saat ara ile tekrarlanır. Yukarıdaki iki acil durumda; enerjik bir uygulama yapılması, **hipokseminin düzeltilmesi için oksijen verilmesi ve asidozun önlenmesi, gelişmişse düzeltilmesi** de gerekir. Bunlar yapılmazsa hasta solunum yetmezliğine bağlı hipoksiden ölebilir.

Kronik süregen (persistan, "persistent") astmanın tedavisinde diğer antiastmatik ilaçlarla yapılan tedaviye yanıt yetersiz kalıyorsa ağızdan uzun süre sistemik kortikosteroidler verilebilir (bkz. Tablo 52.2'de 5. basamak). Oral kortikosteroid dozunu en az düzeyde tutmak için inhalasyonla da kortikosteroid vermeye devam edilir ve bunun dozu yüksek tutulur.

KOAH hastalarında inhale uzun etkili bir $beta_2$ agonisti ile birlikte inhale kortikosteroid kullanılması hastalığın akut alevlenmelerini önleyebilir.

Aerosol şeklinde inhale edilen **kortikosteroidler olan beklometazon dipropionat, flutikazon propionat, budesonid** ve **mometazon furoat'ın standart dozlu** ve **yüksek dozlu** (yani bir püfte 250 μg veya daha fazla/ilaç veren) aerosolleri de vardır. Ayrıca hepsinin, salbutamol veya salmetorolla **kombine aerosolleri** de bulunur. Budesonid ve flutikazonun nebülizörlük süspansiyon şekli de vardır. Bu ilaçlara aşağıda değinilmiştir.

İnhalasyonla uygulanan kortikosteroidler ufak dozla güçlü lokal etki yaptıklarından **bunların absorpsiyonuna bağlı sistemik yan tesirler,** ağızdan veya parenteral verilen kortikosteroidlerinkine göre belirgin derecede zayıf, sayıca az ve seyrek olur. Uzun süre uygulanan kortikosteroidlerin en ciddi yan tesiri olan adrenal korteksin baskılanması (supresyonu) veya atrofisi inhale kortikosteroidlerin optimal dozlarıyla genellikle olmaz. İnhalasyon dozu artarsa (örneğin günde 1.5 mg'dan fazla beklometazon inhalasyonu gibi), hafif adrenal baskılanması olabilir. Aerosol şeklindeki uygulamada en sık görülen yan tesir ses kısıklığı (disfoni)'dir ve inhalasyondan sonra su ile ağız ve boğaz gargarası yapılarak orofarenkse yapışan ilacın uzaklaştırılması bu yan tesirin olasılığını azaltır. Aerosol sıvağı oleik asid içerirse, öksürüğe neden olabilir. Önceden kısa etkili bir $beta_2$-agonist aerosolunun inhale edilmesi öksürüğü önleyebilir.

Uzun süre oral kortikosteroid uygulanmasından sonra ilacın kesilmesi gerekirse veya beklometazon aerosoluna geçmek istenirse, ilaç birden kesilmez. Prednizon, bir haftalık aralarla, günlük dozu 2.5 mg miktarında (veya diğer ilaçlarla bunun eşdeğeri kadar) azaltılmak suretiyle giderek kesilir. Oral kortikosteroidden inhalasyonla steroid verilmesine geçilirken, ilacın çabuk kesilmesi yüzünden ölen olgular bildirilmiştir; bunun nedeni, kronik oral tedavi sırasında adrenal korteks yetmezliği oluşmasıdır. Uzun süre sistemik kortikosteroid uygulanmasının yan tesirlerine 78. Konuda değinilmiştir.

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkisine rezistans (tolerans): Astma ve benzerleri gibi kronik inflamatuvar durumları olan hastalar, kortikosteroidlere iyi yanıt verdikleri halde, az sayıda bazı hastada bu ilaçların sadece antiinflamatuvar etkilerine karşı konjenital bir rezistans bulunabilir. Bu durumda, **glukokortikoid reseptör (GR) proteinin**in AP–1'i bağlayan alanındaki ve olasılıkla diğer transkripsiyon faktörlerini bağlayan alanındaki bir mutasyon sonucu, AP–1'in ve diğer transkripsiyon faktörlerinin reseptöre bağlanması bozulmuştur (kortikosteroidlerin diğer türü olan mineralokortikoidlerin farklı reseptörü olduğu için burada kortikosteroid reseptörü deyimi kullanılmamıştır). Bunun sonucu olarak bu proinflamatuvar trankripsiyon faktörlerinin, aktive edilmiş glukokortikoid reseptörü (GR) tarafından inhibisyonu mümkün olmaz ve ortamda glukokortikoid bulunmasına karşın iltihap mediyatörü sitokinlerin sentezi devam eder. Bu durumda kortikosteroidlerin diğer etkilerine duyarlık bozulmamıştır. Rezistansa yol açan diğer olay proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin hücrelerde aşırı eksprese edilmesi ve bunların glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak glukokortikoid moleküllerinin kendi reseptörleriyle etkilişmesini engellemesidir (Lee, 1998). Daha seyrek olarak, GR'nin familyal bozukluğuna bağlı total kortikosteroid rezistansı olguları da bildirilmiştir.

Yüksek dozda verilen **beta–agonist ilaçlarla kortikosteroidlerin etkileşmesi** sonucu da kortikosteroid rezistansı gelişebilir. Şöyle ki salbutamol ve benzeri ilaçlar, yüksek dozda verildiklerinde bir nükleer trankripsiyon faktörü olan **CREB**'in sentezini artırırlar ve bu faktörün hedef genlerde **sAMP yanıt elementi (CRE)** adlı DNA segmentine bağlanmasını artırırlar. CREB'in fazlalaşması, olasılıkla, CREB ile glukokortikoid reseptörü (GR) arasında bir kompleks (protein–protein kompleksi) oluşması sonucu, GR'nin hedef gene bağlanmasını engeller; böylece doğal glukokortikoid hormonun (kortizolun) veya glukokortikoid ilacın etkisinin oluşması inhibe edilmiş olur. Bu olay, yüksek dozda verilen beta–agonist ilaçların anti–astmatik etkisine zamanla rezistans gelişmesini ve onların havayolu hiperaktivitesini bu durumda inhibe değil, aksine paradoksik olarak artırması olayını açıklayabilir.

Beklometazon dipropionat: Güçlü bir kortikosteroid ilaç olan ve sistemik kullanılan betametazon'un klorlu analoğunun dipropiyonat esteridir. Bu yapı değişikliği ilacın lipofilliğini ve etkinliğini artırır; inhalasyonla uygulandığında bronş mukazasına kolayca nüfuz eder.

Bu ilaç ölçülü inhalatör içinde bulunan basınçlı aerosol veya kuru toz inhalasyonu şeklinde kullanılır. Beklometazon inhalasyonu uygulanan hastalarda disfoni, boğaz ağrısı, ağızda kuruluk ve bazen oral kandidiyazis gelişir. İnhalasyondan sonra gargara yapılarak ağız boşluğunun temizlenmesi, gerek disfoni ve kandidiyazis ve gerekse ağızdan absorpsiyona bağlı sistemik yan tesir olasılığını azaltır.

Flutikazon propionat: Bundan önceki kortikosteroid ilaç gibi fazla lipofilik ve brons mukozasına iyi sokulan bir ilaçtır. Glukokortikoid reseptörlerine yüksek afiniteli bir şekilde bağlanır ve reseptör üzerinde uzunca bir süre tutulur; bu nedenle etkisi uzun sürer. Aerosol ve kuru toz şekilleri inhalasyonla uygulanır. Standart inhalasyon dozu ve yüksek inhalasyon dozu Tablo 52.2'de gösterilmiştir, bölünmüş dozlar halinde verilir.

Budesonid: Bundan önceki ilaç gibi astma tedavisinde basınçlı aerosol ya da kuru toz şeklinde inhalasyon suretiyle kullanılır. Standart inhalasyon dozu ve yüksek inhalasyon dozu beklometazon dipropionatınki gibidir.

Mometazon furoat: Sadece kuru toz inhalasyonu şeklinde kullanılan yeni bir kortikosteroiddir. Kullanılışına ve dozuna Tablo 52.2'de değinilmiştir. Türkiyede halen solunum yolu hastalıklarında kullanılan preparatları pazarlanmamıştır.

Siklosenid: Ön-ilaç şeklinde yeni bir glukokortikoid ilaçtır. Alt-havayolları mukozası içinde esteraz enzimleri ile aktif şekline dönüştürülür. Aerosol inhilasyonu halinde günde 1-2 veya 2 kez 80-320 mikrogram uygulanır. Akciğerden sistemik absorpsiyonu azdır. Astma profilaksisi için kullanılır.

Uzun süre inhale edilen kortikosteroidlerin yan tesirleri: Kortikosteroidlerin yan tesirlerine 78. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Küçük dozda inhalasyon yoluyla verilen kortikosteroidlerin yan tesirleri sistemik verilenlere göre belirgin derecede daha az sayıda ve genellikle hafiftir. Yüksek dozda verildiğinde yan tesirler güçlenebilir. Yüksek dozda uzun süre verilenlerde yukarıda belirtildiği gibi adrenal korteks baskılanması (süpresyonu) ve hatta atrofisi olasılığı artar; bunlarda stres halinde (örneğin cerrahi girişim, infeksiyon veya ağır travma gibi), adrenal korteksten kortizol salgılanması yeterince artamayacağı için stres süresi boyunca (örneğin yapılacak bir cerrahi girişimin başlangıcında ve sonra 48-72 saat) hidrokortizon desteği (günde 3 kez 25-50 mg i.v.) verilmelidir. Beklometazon ve budesonid, inhalasyonla günde 1.5 mg'ın altındaki dozlarda (çocuklarda 400 μg), **ACTH salgılanmasının inhibisyonu**na bağlı adrenal korteks baskılanmasını genellikle oluşturmaz. Ancak günde 500μg'lik dozla bile kemik mineral dansitesini azaltabilir ve **osteoporoz riski** yaratabilir. Aynı durum, diğer kortikosteroidlerin eşdeğer dozları için de geçerlidir. Bu istenmeyen etkiler doza ve kullanım süresine bağımlı olarak artar. Yüksek dozda uzun süre inhalasyonla verilmeleri gözde glokom ve katarakt riskini hafif artırabilir. Çocuklarda büyüme hızı azalabilir ve bu bakımdan çocuğun boyunu periyodik olarak izlemek gerekir. Uzun süre ağızdan kortikosteroid vermenin aksine, inhalasyonla vermenin belirgin bir büyüme geriliği riski yoktur.

3. ANTİMUSKARİNİK İLAÇLAR

Bronş düz kaslarının ve mukoza salgı bezi hücrelerinin muskarinik tipteki kolinerjik reseptörlerini bloke ederler (parasempatolitik veya atropin–benzeri etki); böylece bronkodilatasyon yaparlar. Zorlu ekspirasyon hacmini artırırlar. Öte yandan parasempatolitik etkinin mukosiliyer transport hızını yavaşlatması ve hava yolu mukozasını kurutması beklenir.

Atropin ve ipratropium bromür gibi bronkodilatasyon yapan ilaçlar, selektif-olmayan blokörlerdir ve kolinerjik muskarinik reseptör alt–tipleri bunlara aynı derecede yüksek afinite gösterirler. Antimuskarinik ilaçların, **bronkodilatör etki yapmaları başlıca üç mekanizma** ile olur: (i) Normal kimselerde veya bronkospazmı olan hastalarda bronkokonstriksiyonu destekleyen, bronşlar üzerindeki parasempatik tonusu kaldırırlar, (ii) Bronkospazm oluşmasında rol oynayan vagovagal refleksleri inhibe ederler, (iii) Bronş çeperindeki parasempatik postgangliyonik sinir uçlarından salıverilen asetilkolin'in, bu uçların yambaşındaki mast hücrelerinin muskarinik reseptörlerini aktive etmesini ve böylece histamin, lökotrienler, kemotaktik faktörler vb. gibi bronkokonstriktör etkili ve mukus salgısını artıran otakoid maddeleri açığa çıkarmasını engellerler. Deneysel incelemelerde histamin, antijen ve soğuk hava gibi etkenlerle oluşturulan bronkokonstriksiyonun atropin aerosolu ile engellendiği gösterilmiştir.

Halen astmada, kronik bronşit ve amfizem gibi kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olgularında antimuskarinik bronkodilatör ilaç olarak **ipratropium bromür** ve **tiotropium** kullanılır. Bu ilaçlar inhalasyon aerosolü veya nebülize solüsyon şeklinde uygulanır. Tiotropium'un inhalasyon tozu preparatı da az vardır.

İpratropium bromür

Kuvaterner azot içeren sentetik bir antimuskarinik ilaçtır. Bu yapı özelliği nedeniyle, inhalasyonla bronşlara uygulandığında oradan çok az absorbe edilir ve dolaşıma geçen kısım beyne giremez. Bu nedenle sistemik yan tesir potansiyeli düşüktür. Yüksek olmayan dozlarda mukosiliyer transportu (havayolu temizlenmesini) bozmaz ve balgamın viskozitesinde belirgin bir artma yapmaz. Mide–barsak kanalından çok az absorbe edildiğinden ağızdan kullanılmaz.

İnhalasyonla uygulanır; bronkodilatör etkisi daha geç başladığı için akut astma nöbeti tedavisinde beta-agonist inhalasyonu tercih edilir. Ancak beta-agonist ve diğer antiastmatik ilaçlara yeterli yanıt alınamaması durumunda onlara eklenerek kullanılır. KOAH gibi daha ziyade yaşlı hastalarda görülen durumlarda, bu yaşlarda beta-agonistlerin kalbi uyarıcı etkileri sakınca oluşturduğu için KOAH tedavisinde beta-agonist ilaçlara tercih edilebilir. Ayrıca KOAH'taki bronkokonstriksiyonda parasempatik tonus artmasının katkısının fazla olması da bu hastalıkta klinik etkililiğinin astmadakinden fazla olmasında rol oynar. Astma tedavisinde beta-agonistlere üstünlüğü yoktur. İnhale beta-agonistlerle kombine edilerek de kullanılabilir. Ayrıca bu ilacı salbutamolla birlikte içeren nebülizör solüsyonu şeklinde sabit kombinasyon preparatı da vardır.

Ölçülü tipte inhalatör içindeki aerosolu inhalasyon suretiyle uygulanır. Aerosol müstahzarların bir püfü, müstahzarların türüne göre 20 veya 40 μg ilaç verir. Olağan dozu erişkinlerde 40–80 μg'dır, günde 3–4 kez tekrar edilir. Bir kezlik doz 120 μg'a kadar yükseltilebilir. 6–12 yaş arasmdaki çocuklarda günde 3 kez 20–40 μg dozunda uygulanır; 6 yaşından küçük olanlarda dozlam günde 3 kez 20 μg'dır. Ayrıca nebülizörlük solüsyon hazırlamak için 250 ve 500 mikrogram ilaç içeren flakon şeklinde de pazarlanmıştır. İnhale edilen ipratropium bromür'ün bronkodilatör etki gücü, aynı yoldan uygulanan salbutamolunkine göre genellikle daha azdır.

İpratropium bromür'ün maksimum bronkodilatör etkisi, inhalasyondan 30-60 dakika sonra ortaya çıkar; etki süresi 4–6 saattir. Etkisinin çabuk başlamaması nedeniyle akut nöbetin geçirilmesi için kullanılmaz; ancak yaşamı tehdit eden ağır nöbetlerde veya diğer ilaçlara yeterli yanıt vermeyen orta şiddetteki nöbetlerde nebülize edilmek suretiyle mevcut tedaviye eklenebilir; teofilin veya beta–agonist ilaçlarla yeterli derecede etki elde edilmemişse, onların ipratropium ile kombine verilmesi daha fazla bronkodilatasyon oluşturabilir. Ayrıca **profilaksi için** yapılan kronik tedavide yararlıdır. Aynı amaçla kronik obstrüktif akciğer hastalığında daha çok kullanılır. Bu ilaç nebülizörle, solüsyon içinde 0.1–0.5 mg dozunda günde 3-4 kez uygulanır. Çocuklarda azaltılmış dozlarda uygulanır. İpratropium hava yolu mukozasından az da olsa absorbe edilir ve atropin–benzeri çeşitli sistemik yan tesirler oluşturur. Antimuskarinik ilaçların yan tesirlerine ve kontrindikasyonlarına 72. Konuda değinilmiştir.

Tiotropium: İpratropiumun daha uzun etkili bir türevidir. Akut astma nöbetlerinin geçirilmesi ve önlenmesi için uygun değildir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında alevlenmeleri önlemeye yönelik idame tedavisinde kullanılır. Günde bir kez 18 mikrogram dozunda kuru toz inhalasyonu şeklinde kullanılır. Aerosol inhilasyonunun dozu günde 1 kez 5 mikrogramdır. İpratropiumunkilere benzeyen antimuskarinik yan tesirler seyrek de olsa yapabilir.

4. TEOFİLİN

Teofilin'in bronkodilatör olarak klinik etkililiği beta–agonist ilaçlarınkine göre **zayıftır.** Onlara göre bir üstünlüğü, teofilinin bronkodilatör etkisine karşı bronşiyal astmalı hastalarda uzun süre kullanma sonucu **tolerans gelişmemesidir.** Teofilin'in antiastmatik etkisinde zayıf bronkodilatör etkisi yanında belirgin **antiinflamatuvar etkisi** de rol oynar. 1960'lardan başlayarak, inhalasyonla verilen kortikosteroidlerin ve beta-agonist ilaçların klinik kullanıma girmesi bu ilacın astma tedavisindeki önemini azaltmıştır. Günümüzde daha etkili ilaçlara kombinasyon halinde bile yeterli yanıt vermeyen olgularda onlara yardımcı olarak kullanılır. Ayrıca stabil KOAH olgularında kullanılabilir; ancak KOAH'ın akut alevlenmelerinde genellikle etkili değildir.

Etki mekanizması: Teofilin'in bronş düz kaslarını gevşetmesinin mekanizması tam olarak belli değildir. Terapötik doz düzeyinin üstündeki dozlarda belirgin olmak üzere, mast hücreleri, bazofil lökositler, eozinofiller ve diğer iltihap hücrelerinden iltihap mediyatörlerinin sentez ve salgılanmasını azaltır. Buna bağlı antiinflamatuvar etkisinin de bronkodilatör etkisi yanında, antiasmatik etkisinde rol oynadığına inanılmaktadır.

Belirtilen iki tür etkinin hücresel mekanizmalarından biri bronş düz kas hücrelerinde ve iltihap hücrelerinde çeşitli endojen uyaranların yaptığı adenilil siklaz ve guanilil siklaz enzimi aktivasyonu sonucu oluşan sırasıyla siklik AMP ve siklik GMP düzeyini artırmasına dayanır. Bu nedenle teofilin, beta-agonistlerin bronkodilatör etkinliğini artırır. Artma teofilinin bu iki aracı maddeyi hücre içinde yıkan **fosfodiesteraz (FDE) enzimlerini** inhibe etmesine bağlıdır. Adıgeçen iki siklik nükleotid, bronş düz kaslarında gevşemeye ve iltihap hücrelerinde proinflamatuvar (iltihap yapıcı) mediyatör maddelerin sentez ve salgılanması-

nın inhibisyonuna neden olur. FDE enzimleri birçok çeşitleri bulunan büyük bir **enzim süperfamilyası** oluşturur; çok sayıda izoenzimi (izozimi) vardır. Bunlardan hücre işlevleri bakımından en önemlileri FDE1'den FDE6'ya kadar numaralanan altı izoenzimdir. Teofilin bronş düz kaslarının egemen izoenzimleri olan **FDE4'ü** (diğer bir deyişle tip 4 FDE'yi) ve proinflamatuvar hücrelerin egemen izoenzimleri olan FDE3 (yani tip 3 FDE'yi) inhibe eder. Diğer bir hücresel mekanizma, teofilinin bronş düz kaslarında ve proinflamatuvar hücrelerde **adenozin reseptörlerini kompetitif şekilde antagonize etmesi**ne dayanır. Adenozin dokularda oluşan bir lokal hormon (otakoid) ve purinerjik sinirler ucundan salıverilen bir nöromediyatördür. Akciğerde bronkonstriksiyon yapar ve iltihap hücrelerinden iltihap mediyatörlerinin sentez ve salgılanmasını artırır. İltihap hücreleri üzerindeki etkisi bu hücrelerin membranındaki adenozin A_{2B} reseptörlerinin aktive edilmesine bağlıdır. Teofilin bu reseptörlerin güçlü bir kompetitif antagonistidir.

Ayrıca teofilinin (i) bir antiinflamatuvar etkili interlökin olan İL-10'un salıverilmesini artırması, (ii) iltihap hücrelerinde proinflamatuvar bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-kappa B'nin etki yeri olan hücre çekirdeğine transferini (translokasyonunu) engellemesi, (iii) bu hücrelerde kortikosteroidlerin yaptığı gibi histon deasetilaz enzimini aktive etmesi ve (iv) astmadaki niflamasyonda önemli katkısı olan eozinfil lökositlerin ve KOAH'daki inflamasyonun önemli bir komponenti olan nörofil lökositlerin apoptozunu stimüle ederek onların sağkalımını kısaltması da ilaçlarla antiinflamatuvar etkisinde ve benzeri ilaçlarla olumlu yönde etkileşmesinde rol oynar.

Diğer etkileri: Teofilin ve diğer metilksantinler bronş düz kasları dışında, diğer düz kaslarda da gevşeme yapabilirler; fakat beyin damarlarını büzerler. Aminofilin injeksiyonu Oddi sfinkterinin spazmına karşı kullanılabilir. Teofilin, **santral sinir sistemini stimüle eder** ve yüksek dozda uykusuzluk ve konvülsif nöbetler yapabilir. Bu etkileri beyinde inhibitör bir nöromodülatör olan **adenozin**in etkisini antagonize etmesine bağlıdır (bkz. 67. Konu). ancak bu etkisi diğer bir metilksantin türevi ilaç olan kafeininki kadar güçlü değildir. Teofilin **obstrüktif uyku apnesi**nin (bak 60. Konu) tedavisinde kullanılır, apne sayısını azaltır; ancak uykuyu bozar.

Teofilin **kalpte pozitif-inotrop, pozitif-kronotrop ve aritmojenik etki** yapar; bu etkiler endojen adenozin'in etkisini antagonize etmesine ve hücrede sAMP düzeyini ve Ca^{2+} girişini artırmasına bağlıdır. Zayıf diüretik etkisi vardır. Kafein kadar olmasa bile, teofilin mide asid salgısını artırabilir.

Farmakokinetik özellikleri: Teofilin'in terapötik indeksinin düşük olması ve eliminasyon hızının bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesi bu ilacın farmakokinetiğinin etraflı bir şekilde incelenmesine neden olmuştur.

Teofilin mutad olarak **ağız yolundan verilir.** Suda az çözünen bir bileşiktir. Ağız yolundan alındığında tabletin mide ve barsaktaki dissolüsyonu absorpsiyon hızını kısıtlayabilir. Çözücü kullanarak hazırlanan solüsyon veya eliksir şeklindeki müstahzarları halinde verildiğinde teofilinin absorpsiyonu hızlı ve tamdır. Tablet şeklinde verildiğinde de, daha önce zannedilenin aksine, biyoyararlanımının tam veya tama yakın derecede olduğu saptanmıştır. Yatan hastalarda ve uyku sırasında absorpsiyon yavaşlar. Teofilinin büyük kısmı, karaciğerde başta CYP1A2 olmak üzere mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir. Başlıca metabolitleri metilürik asid ve 3–metilksantindir. Absorbe edilen dozun % 10–15 kadarı böbreklerden itrah edlir. Farmakokinetiği ile ilgili en önemli özelliği **metabolizma hızının** ve dolayısıyla plazma düzeyinin **genetik ve çevresel faktörler nedeniyle bireyler arasında büyük çapta değişiklik göstermesi**dir. Karaciğer bozukluğu veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ve sigara içenlerde değişkenlik artar. Belirli bir dozunun oluşturduğu plazma konsantrasyonu çeşitli kimselerde önemli ölçüde farklı olur ve verilecek dozun bireyselleştirilmesi gerekir. Bu nedenle ve aşağıda açıklandığı gibi, terapötik indeksinin düşük olması nedeniyle de doz ayarlanmasında **plazmadaki düzeyinin izlenmesi** önem kazanır; bu durum, ağızdan teofilin almakta olan hastalara i.v. aminofilin verileceği zaman özellikle önemlidir.

Teofilinin optimal terapötik plazma konsantrasyonunun 10 ve 20 μg/ml değerleri arasında olduğu kabul edilir, fakat 6–8 μg/ml konsantrasyonunda bile astmalı çocukların akciğer fonksiyonlarında belirgin düzelme yapabildiği saptanmıştır. Teofilin'in 6–10 μg/ml'lik plazma düzeyinde optimal antiinflamatuvar etki sağladığı bulunmuştur. Yan tesirlerin 15 μg/ml düzeyinin üstünde belirdiği ve tehlikeli yan tesirlerin ve teofiline bağlı ölümün, genellikle 40 μg/ml'ın üstündeki plazma konsantrasyonlarında görüldüğü bildirilmiştir. Bu gözlemler **teofilinin terapötik kan düzeyi aralığının (terapötik penceresinin)** dar olduğunu ve **terapötik indeksinin** 2–4 gibi görece düşük bir değer olduğunu gösterir.

Etki süresinin görece kısa oluşu nedeniyle, teofilin ağız yolundan genellikle *yavaş-salımlı tablet* şeklinde kullanılır. Sigara tiryakiliği, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ve rifampin tedavisi ve oral kontraseptifler gibi karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen faktörler, teofilinin metabolizmasını hızlandırırlar ve plazma düzeyini düşürürler. Karaciğer hastalıkları (siroz gibi) veya konjestif kalp yetmezliği olgularında teofilinin eliminasyonu yavaşlar, plazma düzeyi yükselme eğilimi gösterir. Teofilinin çocuklarda vücut ağırlığının kg'ı başına hesaplanan inaktivasyon hızı, erişkinlerdekinden daha yüksektir. 5–15 yaş arasındaki öznelerde ortalama yarılanma ömrü 3.6 saat olarak bulunmuştur. Neonatlarda ve bebeklerde ise inaktivasyon hızı düşüktür. Neonatlarda eliminasyon yarılanma ömrü 10–15 saattir; bunlarda oksidatif enzimler gelişmediği için, teofilin'in büyük bir kısmı metillenerek kafeine dönüştürülür. Simetidin, allopurinol, siprofloksasin veya makrolid antibiyotiklerle birlikte alındığında bu ilaçların enzim inhibitörü etkinliği nedeniyle teofilinin plazma konsantrasyonu yükselir.

Teofilinin önemli bir sakıncası, mukozalar üzerinde belirgin tahriş edici etki yapmasıdır. Bu nedenle **inhalasyon suretiyle kullanılmaz.** Suda çözünmediği için injeksiyonluk solüsyonu etilendiaminle yaptığı suda çözünür bir kompleks olan **aminofilin**le hazırlanır ve en az 20 dakika boyunca yapılan yavaş i.v. injeksiyonla daha önce teofilin olmamış hastalarda ağır akut astma veya KOAH'ın akut alevlenmelerinin tedavisinde kullanılır. Akut durum-

larda ağız yolundan etkisi yeterli olmaz.

Kullanılışı: Teofilin, **astma nöbetlerinin önlenmesi** amacıyla **ağız yolundan kronik uygulama** için kullanılır. Oral veriliş için hızlı-salımlı teofilin tablet veya kapsülleri, hızlı absorbe edilmeleri nedeniyle daha sık yan tesir yaptıkları için tercih edilmezler. Onlar yerine **yavaş-salımlı oral şekiller** kullanılır. Bunlar en az 12 saat süren etkin plazma konsantrasyonu oluştururlar. **Gece yatarken alınan tek dozları** ile gece (noktürnal) astmasını ve sabah saatlerinde artan hışırtıyı kontrol altına alırlar.

Yavaş-salımlı şekillerdeki teofilin, ağızdan günde genellikle 2 kez 200 veya 300 mg dozunda alınır. Bir hafta sonra doz, gerekirse 100 mg daha artırılabilir. Çocuklarda doz yaş veya vücut ağırlıklarına göre ayarlanır. Çabuk-salımlı tablet veya kapsüller ağızdan günde 125 mg 3–4 kez yemeklerden sonra alınır. Gerekirse bir kezlik doz 250 mg'a çıkarılır. Beta-agonisti ilaçlarla aditif etkileşme gösterir, onların bronkodilatör etkisini artırır. Ancak kalple ilgili yan tesirler de artar, dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer hastalığı olan ve kalp yetmezliği bulunan hastalarda günlük toplam dozun 4–8 mg/kg değerinde olması tavsiye edilir. Kortikosteroid kullanan hastalarda teofilin'in eklenmesi bu ilaçların etkinliğini artırarak dozlarının düşürülmesine olanak verir; teofilin **kortikostreoid tasarruf ettirici etkinlik** gösterir. Teofilin, beta$_2$-agonistler ile de aditif etkileşme gösterir ve onların küçük dozlarının etkisini artırır. Ancak böyle bir kombinasyonla beta$_2$-agonistlerinin yan tesir potansiyeli de artar.

Plazma teofilin düzeyini ölçmek olasılığı varsa erişkin dozu, günde 16 mg/kg, hatta biraz daha yukarıya çıkarılabilir. Teofilin düzeyi ölçümü için kan numunesi alınması, son dozdan 2 saat sonra yapılmalı ve hastanın en az son 48 saatten beri dozları eksiksiz almış olmasından emin olunmalıdır. Ağızdan alınışından sonraki iki saat, plazma düzeyinin doruğa erişme süresidir.

Teofiin astma nöbetlerinin önlenmesi yapılan ağızdan **kronik tedavide** ağızdan kullanılır. Akut astma nöbetinin tedavisi için birinci sıra ilaç değildir; ancak beta–agonistlere yeterli yanıt vermeyen hastalarda bu amaçla onlar yerine kortikosteroidlere ek olarak intravenöz yoldan injeksiyon suretiyle kullanılır. Bunun için aminofilin'in injeksiyonluk solüsyonu (ampulu) kullanılır. Aminofilin başlangıçta 5.6 mg/kg (5 mg/kg teofilin eşdeğeri) dozunda i.v. injekte edilir; maksimum doz, teofilin eşdeğeri olarak 400 mg'ı geçmemelidir. İntravenöz injeksiyon ve i.v. infüzyonla kullanılışına ve bu yoldan dozlamına 11. Baskıda değinilmiştir (bkz. s.604).

Oral teofilin, stabil **kronik obstrüktif akciğer hastalığının** tedavisinde de kullanılır. Akut alevlenmeleri önleyebilir. Ancak hastalığın akut alevlenmeleri ortaya çıktığında genellikle etkili değildir.

Yan tesirleri: Teofilin'in en sık görülen yan tesiri bulantı ve kusmadır. Ayrıca başağrısı, sinirlilik uykusuzluk ve baş dönmesi yapabilir. Aşırı dozda veya i.v. injeksiyonla hızlı verildiğinde aritmi, postüral hipotansiyon, ajitasyon ve konvülsiyon yapar ve ölüme neden olabilir. Teofilin'in şiddetli kusma ve hematemeze neden olabildiği bildirilmiştir. Teofilin (i.v. veya oral), mide asid salgısını artırdığından, mide bozukluğu yapar ve peptik ülserli hastalarda kontrindikedir. Teofilin yüksek dozda beta-agonistlerle birlikte kullanılırsa onların hipokalemi yapıcı etkinliğini artırır. Bulantı, kusma, mide bozukluğu ve baş ağrısı yapmasında PDE4'ü inhibe etmesi rol oynar.

Teofilin'in teratojenik etkisi yoktur; gebelikte kullanılabilir. Anne sütü içinde az bir miktarda itrah edilir, bunun emzirilen bebeğe bir zararı olmaz.

Teofilin zehirlenmesi: Uzun süreli uygulama sırasında, teofilin plazma düzeyinin 20 μg/ml'nin üstüne çıkması toksik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açar. Teofilin zehirlenmesi ve tedavisine Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.709).

5. MAST HÜCRESİ STABİLİZATÖRLERİ

Bu grup ilaçlar trakea ve bronş mukozası ile üst solunum yolları mukozasında yerleşmiş **mukozal mast hücresi tipinin** (özellikle bronkoalveoler lavajla elde edilenlerin), membranını stabilize ederler; hücre içinde siklik AMP düzeyini yükselterek Ca^{2+}'un içeri girişini ve hücre içinden mobilizasyonunu inhibe ederler. Böylece antijen–antikor birleşmesinin, histamin salıverici ilaç ve kimyasal etkenlerin ve irritan maddelerin yaptığı, bu hücrelerden histamin, lökotrienler vb. gibi bronkokonstriktör ve proinflamatuvar otakoidlerin (lokal hormonların) salıverilmesini inhibe ederler. Antijen–antikor birleşmesini ve antikorların mast hücresi yüzeyine bağlanmasını bozmazlar. Kemotaktik polipeptidlerin, insanda nötrofil ve eozinofil lökositler ile monositler üzerindeki aktive edici etkisini inhibe ederler. **Genel bir antiinflamatuvar etkileri yoktur.** Astmada havayolu mukozasında meydana gelen ve hiperreaktifliğe yol açan **mukozal inflamasyonu azaltırlar;** bu nedenle özel bir antiinflamatuvar etkinlik gösterirler.

Farklı yerlerde yerleşmiş mast hücreleri fonsiyonel özellikleri ile mast hücresi stabilizatörlerine karşı duyarlıkları fark gösterir. Bu nedenle sözkonusu ilaçlar **yere–özgül etki yaparlar.** İnsanda bronş mukozasında yerleşmiş olan ve bronkoalveoler lavajla toplanıp incelenen mast hücreleri, üst solunum yolu mukozasındakiler ve konjonktivadakiler bu ilaçlar tarafından stabilize edildikleri halde akciğer parenkiması içindekiler, barsak mukozasındakiler veya ciltteki ler etkilenmezler. Mast hücrelerinin kanda dolaşan analogları olan bazofil lökositlerin otakoid salıvermesi bu ilaçlarla bloke edilmez.

Bronkodilatör etki göstermezler. Etkileri belirli bir alerjen türüne yönelik değildir. Hangi alerjene bağlı olursa olsun hem klasik IgE antikorların ve hem de IgG antikorların aracılık ettiği **alerjik astmaya,** alerjik rinite ve alerjik konjonktivite karşı koruma sağlarlar. Ayrıca alerjik bir temele dayanmaz gibi gözüken **ekzersize bağlı astmaya** karşı da etkilidirler. Non–alerjik astmaya karşı da koruma sağlayabilmeleri aferent sinir uçlarındaki reseptörlerin duyarlığını azaltarak, bu tür astmada rol oynayan lokal vagal kolinerjik refleksleri inhibe edebilmeleri ile açıklanmaktadır. Kromoglikat, bradikinin gibi havayolu mukozasındaki aferent sinir uçlarını uyarmak suretiyle bronkokonstriksiyon yapan etkenlerin bu etkisini antagonize eder. P maddesi ve nörokinin A ve B gibi taşikininlerin ve aferent sinir ucundan bu maddeleri salıveren PAF (trombosit aktive edici faktör)'ün ciltte yaptığı ödemi de antagonize eder. Bu deneysel bulgulara dayanarak kromoglikatın **taşikinin reseptörlerini antagonize** ettiği ileri sürülmüştür. Bunun an-

tiastmatik terapötik etkiye katkı derecesi henüz aydınlatılmamıştır.

Mast hücresi stabilizatörleri, **astma nöbetinin profilaksisi için** yapılan kronik tedavide ve **sadece inhalasyonla** kullanılırlar. Akut astma krizi sırasında kullanılmazlar, başlamış olan krizi geçirmezler. Mast hücresi stabilizatörleri, arada sırada bronkospazm nöbeti gösteren hastalardan ziyade, **sık olarak nükseden (rekurrent)**, özellikle alerjik temele dayanan, **semptomatik astmanın profilaksisinde** kullanılırlar. Bu durumda inhalasyonla uygulanan kortikosteroid ve beta–mimetik ilaçlara ek olarak verilirler; onların daha düşük dozda kullanılmalarına olanak verirler. Ekzersize bağlı astma nöbetinin önlenmesi için de kullanılabilirler.

Mast hücresi stabilizatörü olarak halen, kimyaca **kromon türevleri** olan **sodyum kromoglikat (kromolin) ve nedokromil** kullanılmaktadır. Aynı zamanda antihistaminik bir ilaç olan **ketotifenin** mast hücresi stabilize edici etkisi kromoglikata göre daha düşüktür. Diğer iki ilaçtan farklı olarak ağız yolundan kullanılır.

Sodyum kromoglikat (kromolin)

Sentetik bir bis–kromon türevidir; suda çözünür, fakat mide–barsak kanalından iyi absorbe edilmez; ancak hava yoluna uygulandığında bronş mukozasına iyi nüfuz eder ve buradan absorbe edilebilir. Vücutta metabolize edilmez, karaciğer ve böbreklerden değişmemiş şekilde itrah edilir. Plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrü 1.5 saat kadardır. Lokal olarak solunum yollarına ve göze uygulanır. Astma profilaksisi için inhale edilen tozunun büyük bir kısmı farenkse yapışır ve yutularak feçeste çıkar, ancak % 3–5 kadarı akciğerlerden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçer.

Sodyum kromoglikatın **profilaktik etkinliği, teofilininkine göre zayıftır;** fakat yan tesirlerinin ve toksisitesinin çok az olması bu olumsuz özelliğini ve ağız yolundan kullanılamamasının yaptığı sakıncayı telafi eder. Onun için, iyi seçilmiş bronşiyal astma olgularında teofilin veya beta–agonist ilaçların bir alternatifi olarak **inhalasyon suretiyle kullanılır.** Ekstrinsik (alerjik kaynaklı) bronşiyal astmada nöbetleri önleme bakımından, **özellikle çocuklarda,** oldukça etkilidir; aynı şekilde ekzersize bağlı nöbetleri de önleyebilir. Erişkinlerde etkinliği düşüktür. İntrinsik astmalılarda da terapötik etkinliği düşüktür. Nöbetlerin, mevsime bağlı olmaksızın yılın herhangi bir zamanında oluştuğu hastalarda veya sadece bronşit olduğu zaman "hışırtı" veya nöbet gösteren bronşiyal astmalılarda başarısız kalır. Etkisinin zayıflığı nedeniyle, indike olduğu olgularda genellikle, beta-agonistler veya glukokortkoidlerle yapılan esas profilaktik tedaviye **yardımcı olarak kullanılır** ve bu ilaçların dozunun azaltılmasına olanak verebilir. Bazı olgularda tek başına da profilaksi sağlayabilir; fakat etkinlik derecesini, denemeksizin öngörmek genellikle mümkün değildir.

Sodyum kromoglikat astmada profilaktik olarak basınçlı aerosol inhalasyonu (günde 4 kez 10 mg) veya kuru toz inhalasyonu (günde 4-8 kez 20 mg) suretiyle uygulanır. Nebülizer solüsyonu şeklinde inhalasyonluk preparatı da vardır. Kuru toz şekli Türkiyede pazarlanmamıştır. Profilaktik etkinliği **birkaç haftalık uygulamadan sonra belirgin hale gelir.** Bu nedenle, uygulamanın başarısı 3–4 haftadan önce değerlendirilmemelidir.

Alerjik rinit ve konjonktivite karşı da lokal uygulama suretiyle kullanılabilir. Rinite karşı günde 4 kez her bir burun deliğine 10 mg toz ilaç püskürtülür; solüsyon halinde de uygulanabilir. Göze uygulanan oftalmik solüsyon (göz damlası) şekli de vardır.

Yan tesirleri: Sodyum kromoglikat tedavisi sırasında yan tesirler diğer antiastmatik ilaçlara oranla seyrek görülür ve genellikle ciddi nitelikte değildirler.

En sık görülen yan tesir, jeneralize veya lokal dermatittir. İnhalasyonu bronkospazma neden olabilir. Bundan dolayı uygulamadan birkaç dakika önce salbutamol veya terbutalin gibi bir bronkodilatör ilaç inhale edilmesi gerekebilir. Boğazda irritasyon yapar. Myozit ve buna bağlı olarak, özellikle bacaklarda ağrı meydana getirebilir. Nadiren akciğerlerde infiltrasyon yapar.

Nedokromil: Mast hücrelerinin hem alerjik ve hem de alerjik–olmayan stimuluslara karşı reaksiyonunu bloke eder. Antialerjik etkisine ilave olarak antiinflamatuvar etkinlik de gösterir. Kromoglikattan farklı olarak, yaşlı astmalılarda ve intrinsik astmada da belirgin terapötik etkinlik gösterir.

İnhale edilen dozunun yaklaşık % 7–9'unun absorbe edildiği bulunmuştur. Absorbe edilen ilacın büyük kısmı kısa zamanda böbreklerden atılır. Ağızdan alındığında kromoglikat gibi çok az (yaklaşık % 3) absorbe edilir; bu yoldan kullanılmaz.

Astma nöbetinin profilaksisi için aerosol inhalasyonuyla günde 2–4 kez 2-4 mg verilir. Yüzde 1'lik nazal sprey şeklinde günde 2 kez her bir burun deliğine 1.3 mg sıkılarak alerjik rinite karşı da kullanılabilir. Alerjik konjonktivitte %2'lik oftalmik solüsyonu kullanılır. En sık görülen yan tesiri, ağızda hoşa gitmeyen bir tat oluşturması ve tahrişe bağlı rinit yapmasıdır.

Ketotifen hidrojen fumarat: Antihistaminik etkili ve mast hücresi stabilize edici bir ilaçtır. Son etkisi bakımından sodyum kromoglikata benzer. Ağızdan günde 2 kez 1-2 mg veya yavaş-salan tablet şeklinde günde 1 kez 2 mg verilebilir. Fazla sedasyon yaparsa günlük dozun büyük kısmı akşam verilir. Yemekle alınması absorpsiyonunu artırır. Başlıca yan tesirleri uyuşukluk, sedasyon, ağız kuruluğu ve sersemliktir. Kilo almaya neden olabilir.

Hiposensitizasyon

Özel yöntemlerle yapılan, İgE düzeyinin düşürülmesine ve mast hücrelerinden mediyatör salıverilmesinin inhibisyonuna yönelik bu profilaksi yaklaşımı, kavramsal yönden mast hücresi stabilizatörü ilaçların uygulanmasına benzer.

6. LÖKOTRİEN ANTAGONİSTLERİ

Lökotrienler giriş bölümünde de belirtildiği gibi inflamasyon mediyatörleri olarak astma patojenezinde rol oynarlar. Bu nedenle astma tedavisinde kullanılmak üzere iki ilaç grubu geliştirilmiştir: (i) zafirlukast ve montelukast gibi lökotrien reseptör blokörleri ve (ii) lökotrienleri oluşturan 5–lipoksijenaz enziminin inhibitörleri (zilötan).

Bunlardan montelukast ve zafirlukast Türkiye dahil birçok ülkede pazarlanarak tıbbi kullanıma girmiştir. Zilötan Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Montelukast ve zafirlukast, lipoksijenaz ürünü eikozanoid yapılı otakoidler (lokal hormonlar) olan lökotrien D_4 (LTD_4) ve lökotrien E_4 (LTE_4) gibi sisteinil lökotrienlerin bronş düz kasları ve kapiler endotelinde bulunan reseptörlerini bu maddelerle yarışmaya girerek bloke ederler (bkz. 89. Konu). Sisteinillökotrienlerin etkiledikleri reseptörler sisLT_1 reseptörler (diğer adıyla LTD_4/LTE_4 reseptörleri) diye adlandırılır. Adı geçen ilaçlar, bu reseptörleri bloke ederek bronş çeperindeki inflamatuvar reaksiyonu, bronkonstriksiyonu ve kapiler permeabilite artmasını azaltarak **antienflamatuvar ve bronkodilatör etki** yaparlar.

Ağızdan verilmek suretiyle **astma nöbetini önlemek için** yapılan kronik tedavide kullanılırlar. İnhale kortikosteroidler kadar etkili değildirler. Ancak bu iki tür ilaç aditif etkileşmeyle birbirinin etkisini güçlendirir. Hafif astma olgularında tek başına kullanılabilirler. Ağır olgularda kullanılan inhale uzun etkili beta-agonist ve inhale kortikosteroid kombinasyonuna eklenebilirler. Özellikle ekzersizle tetiklenen astmada ve birlikte alerjik rinit bulunan olgularda yararlıdırlar. Akut astma nöbetinin tedavisinde kullanılmazlar. Mevsimsel alerjik rinit olgularında semptomları geçirmek için kullanılabilirler. Burun polipozu olan hastalarda aspirinin tetiklediği astma nöbetini önleyebilirler.

Montelukast, barsaktan yaklaşık %75 oranında absorbe edilir. Absorpsiyonu besinler tarafından biraz azaltılır. Plazma proteinlerine yüksek oranda (%99) bağlanır. Karaciğerde, kısmen CYP3A4 enzimi ile metabolize edilir; metabolitleri ve değişmemiş ilaç safra ile barsağa atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 3–5 saattir. Karaciğer yetmezliğinde eliminasyonu yavaşlar.

Profilaktik tedaviye montelukastın eklenmesi kortikosteroid dozunun azaltılmasına olanak vermeyebilir. Ancak, beta–agonisti gereksinimini azaltır. Ağızdan günde bir kez, yatmadan önce 10 mg alınır. 6–14 yaşlar arasındaki çocuklarda bu dozun yarısı verilir. Barsaktan absorpsiyonunun azalmaması için besin alınmasından en az 1 saat önce veya en az 2 saat sonra verilmelidir.

Başlıca yan tesirleri baş ağrısı, karın ağrısı ve diyare, sersemlik ve yorgunluktur. Eozinofili vaskülit ve akciğer belirtilerinin kötüleşmesi ile karakterize ciddi bir hastalık olan **Churg-Strauss sendromu**na nadir de olsa neden olabilir. Solunum yolu infeksiyonu olasılığını artırabilir. CYP3A4 enzimini inhibe eden ketokonazol, itrakonazol, eritromisinler vb. ilaçlar toksisitesini artırır. Bu enzimi indükliyen karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve rifampin, montelukastın etkinliğini azaltabilir. Teofilin ve kortikosteroidlerle farmakokinetik etkileşme göstermez.

Zafirlukast, farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri ile kullanılış yeri bakımından montelukasta yakından benzer. Esas olarak astma nöbetlerinin profilaksisi için kullanılır. Ağızdan günde iki kez 20 mg aç karna alınır; gerekirse bir kezlik doz 40 mg çıkarılabilir. 12 yaşından küçük çocuklarda tavsiye edilmez. Montelukasta göre daha çeşitli yan tesirlere neden olur. Anjiyödem dahil aşırı–duyarlık reaksiyonları ve cilt döküntüleri yapabilir. Gebelerde ve emzirenlerde tavsiye edilmez. CYP3A4 enzimini inhibe eder. Terfenadin, teofilin ve varfarinle birlikte kullanılmamalıdır.

Zileuton, lökotrienlerin sentezini katalize eden 5–lipoksijenaz enzimini inhibe ederek dokuda LTB_4, LTC_4, LTD_4 ve LTE_4 lökotrienlerinin sentezini azaltır. Yukarıdaki iki ilaca kullanılma yeri bakımından benzer. Ağızdan günde 4 kez 600 mg kullanılır. Teofilin ve varfarin ile tehlikeli etkileşmeler yapabilir. Montelukast ve zafirlukasta tercih edilmesi için bir neden yoktur.

7. TİP 4 FOSFODİESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Bu tip fosfodiesteraz inhibitörleri antiinflamatuvar etkinlik gösterirler; ancak bu etkileri kortikosteroidlerinki kadar güçlü değildir. Bronş mukozasındaki iltihabı azaltıp, bronşların bronkodilatör ilaçlara yanıtını artırabilirler. Bu ilaçlarla birlikte, onlara yardımcı olarak sık tekrarlayan ve kronik bronşit tablosu gösteren ağır KOAH'ın idame tedavisi için kullanılmaları öngörülmektedir.

Bu gruptan halen tedaviye girmiş olan tek bir ilaç, **roflumilast** vardır. Ağızdan erişkinlere günde bir kez 500 mikrogram verilir. İştahı azaltır ve kilo kaybına neden olabilir. Hastanın kilosu izlenmelidir. İmmünosüpresan etki potansiyeli vardır. Kısa süreli kortikosteroid tedavisi dışında immünosüpresif ilaçlarla birlikte verilmemelidir. Vücuttaki latent infeksiyon odaklarını aktive edebilir. Gebelerde, ağır immünolojik hastalığı veya ağır infeksiyon hastalığı olanlarda psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda ve kanserlilerde kontrindikedir.

ANTİASTMATİK İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Astma, patojenezinde 50'den fazlası sitokinler olmak üzere 100'den fazla mediyatörün rol oynaması nedeniyle tedavisi ve ilaç geliştirilmesi zorluk arzeden bir hastalıktır. İlaçla bu etkenlerden bir kısmının bastırılmasının altta yatan olayların tam olarak bastırılmasına olanak verme olasılığı düşüktür.

Astma tedavisinde kullanılan ilaçlar, klinik uygulama yönünden **iki ana gruba ayrılırlar:** (i) Nöbeti kısa zamanda geçirmek için, **gerektiği zaman kullanılanlar** (semptom giderici ilaçlar), (ii) Nöbeti önlemek için **düzenli** (kronik yani devamlı) **kullanılanlar** (astmayı kontrol altında tutan ilaçlar). **Birinci grupta,** inhalasyon suretiyle ve o şekilde verilemezse injeksiyonla veya ağızdan verilen kısa etkili $beta_2$–agonist ilaçlar ve akut ağır astma nöbetlerinin tedavisi için **sistemik** (parenteral veya oral) verilen **kortikosteroidler** (glukokortikoidler) bulunur. $Beta_2$–agonist ilaçlar ağır nöbetleri geçirmek için nebülizörden inhalasyon suretiyle yüksek dozda veya injeksiyonla (adrenalin injeksiyonu gibi) kullanılabilirler. Şiddetli nöbetlerin geçirilmesi için i.v. verilen aminofilin (teofilin türevi) de bu gruba girer. **İkinci grupta,** uzun etkili inhale $beta_2$-agonist ilaçlar, güçlü önleyici (profilaktik) ilaçlar olan **inhale kortikosteroidler,** beta–agonist ilaçlara göre zayıf bronkodilatör etkinlik gösteren teofilin ve türevleri, inhalasyon suretiyle verilen ipratropium bromür ve tiotropium gibi bir antimuskarinik ilaç ile mast hücresi stabilizatörü olan kromoglikat ve benzerleri ve lökotrien antagonistleri bulunur. Hasta inhalasyonla ilaç almakta zorluk çekiyorsa, astma yeterli dozda ilaç inhalasyonuna karşın kötüleşiyorsa, yüksek dozda ilaç vermek gerekiyorsa, akciğer infeksiyonu gelişmişse veya ilacın küçük çaplı hava yollarına girmesi azalmışsa $beta_2$–agonistler ve duruma göre kortikosteroidler önleyici olarak, ağız yoluyla düzenli bir biçimde her gün verilebilirler. $Beta_2$-agonistlerin uzun süre devamlı

TABLO 52.1: Türkiye Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi (2000)'e göre kronik astmanın erişkinlerde dört basamağı ve basamaklı tedavi şeması

İNFERMİTAN HAFİF	PERSİSTAN HAFİF	PERSİSTAN ORTA	PERSİSTAN AĞIR
– Haftada 2 kezden az semptom – Sadece ekzersiz veya belli bir temas sonrası	Gündüz semptomları: Haftada 2 < Gece semptomları: Ayda 2 < PEF, FEV_1 %80 ≤ ΔPEF: %20–%30	Gündüz semptomları: Her gün Gece semptomları: Haftada 2 < (veya ayda 5'ten fazla) PEF, FEV_1: %60–%80 ΔPEF: %30<	Gündüz Semptomları: Sürekli Gece Semptomları: Çok sık PEF, FEV_1 %60> ΔPEF: %30<
Gerekmesi halinde (gerektikçe) inhale kısa etkili beta-2 agonist	• Düşük doz inhale kortikosteroid veya • Kromolin sodyum (çocukta tercih edilir) veya • Nedokromil sodyum (çocukta tercih edilir) **Alternatifler :** • Uzun etkili (modifiye-salan) teofilin veya • Lökotrien antagonistleri	• Orta veya yüksek doz inhale kortikosteroid veya • Orta doz inhale kortikosteroid + uzun etkili inhale bronkodilatör (uzun etkili teofilin veya uzun etkili beta-2 agonist) • **Alternatif:** Orta veya yüksek doz kortikosteroid + lökotrien antagonistleri	• Yüksek doz inhale kortikosteroidler + uzun etkili bronkodilatörler (uzun etkili inhale veya oral beta-2 agonist ve/veya uzun etkili teofilin) • **Ek olarak:** Oral kortikosteroid kürü (5-10 gün 0.5-1 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri) Bu kür hastanın yanıtına göre gerekirse uzatılabilir.

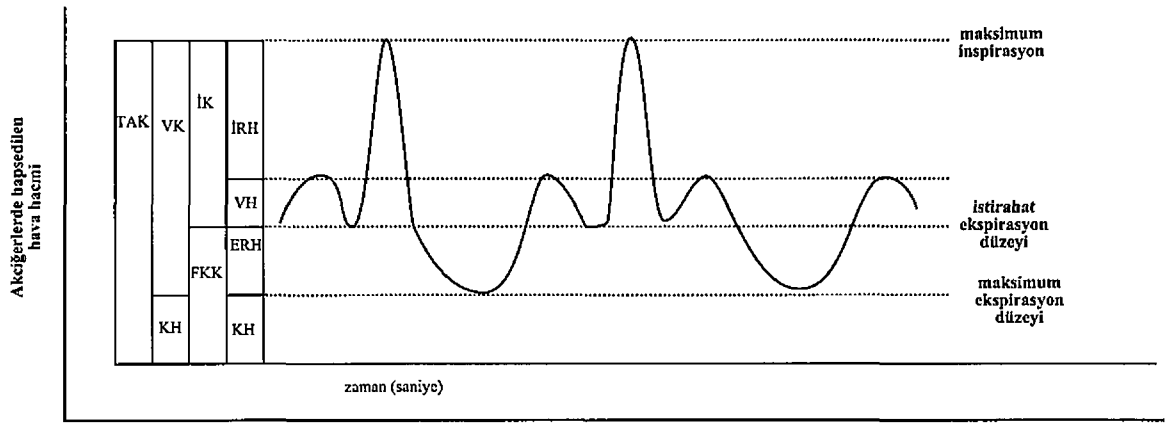
1 Gerektikçe kısa etkili beta-2 agonist kullanılması her basamakta tedaviye eklenir. Eğer haftada 2 kezden fazla beta-2 agonist gereksinimi olursa basamak çıkılır. 1-3 ay süreyle kontrol sağlandıktan sonra basamak inilir.
Kısaltmalar: PEF: Zorlu ekspiratuvar akış doruk değeri (peak forced expiratory flow). FEV_1: 1. saniye sonundaki zorlu ekspirasyon hacmi (forced expiratory volume in the first second). ΔPEF: En yüksek ve en düşük PEF değeri arasındaki fark.
Editörün notu: Akciğer fonksiyonu parametrelerindeki yüzde azalmalar, "öngörülen düzeye", başka bir deyişle normal düzeye kıyasla hesaplanır.

kullanılmaları halinde **kısmi tolerans** gelişmesi nedeniyle etkinlikleri azalabilir. İpratropium ve tiotropium yaşlılar gibi $beta_2$–agonistlere azalmış yanıt verenlerde veya kontrendikasyon nedeniyle onların kullanılamadığı hastalarda onlar yerine kullanılabilir. Mast hücresi stabilizatörleri çocuklardaki ekstrinsik astmada, erişkinlerdeki intrinsik astmaya karşı olduğundan daha fazla etkilidirler.

Veriliş yolu: Astma tedavisinde kullanılan ilaçlar inhalasyonla veya ağızdan ya da parenteral verilirler. İlacın aerosolünün, inhalasyonluk kuru toz şeklinin veya nebülize edilmiş solüsyonunun **ağızdan inhale edilmesi** sık kullanılan bir uygulamadır ve aşağıda ayrı başlık altında ayrıntılı olarak açıklanmıştır. İnhalasyonla verilen ilaçlar kısa ve uzun etkili $beta_2$-agonist ilaçlar, kortikosteroidler (beklometazon, flutikazon, budesonid ve mometazon gibi), ipratropium, tiotropium ve mast hücresi stabilizatörleridir.

Oral verilişe, inhalasyonla verilemeyen ilaçlar için veya inhalasyonla verilebilen ilaçların inhalasyonla verilmesinde zorluk varsa veya bu yol uygun ya da gerekli olmadığında başvurulur. Bu şekilde verilen ilaçlar kısa etkili $beta_2$-agonist ilaçlar, kortikosteroidler, teofilin ve lökotrien antagonistleridir. Uzun etkili sık kullanılan beta-agonist ilaçlardan salmeterol ve formoterol sadece inhalasyonla verilir. Salbutamol ve terbutalin oral yoldan veya gerektiğinde injeksiyon suretiyle de kullanılır. Mast hücresi stabilizatörü etkililiğinin zayıflığı nedeniyle pek kullanılmayan ketotifen de bu yoldan verilebilir.

Parenteral yolla ilaç vermeye akut ağır astma tedavi-



Şekil 52.2. Akciğer hava kapasitelerinin ve hacimlerinin nefes alıp verme eğrisi (spirogram) üzerinde gösterilmesi (Chesnutt ve Prendergast, 2007'den yararlanarak hazırlanmıştır). Soldaki çubuklar içindeki kısaltmaların anlamı:
TAK: Total akciğer kapasitesi, VK: Vital kapasite, KH: Kalıntı (rezidüel) hacim, İK: İnspiratuvar kapasite, FKK: Fonksiyonel kalıntı (rezidüel) kapasite, İRH: İnspiratuvar rezerv kapasite. VH: Ventilasyon hacmi ("tidal volume"). ERH: Ekspiratuvar rezerv hacim.

sinde, ilaçlar inhalasyonla veya ağızdan verilemiyorsa ya da bu yollardan vermek uygun değilse başvurulur. Bu durumda prednizolon ve metilprednizolon, ağız yolundan verilemiyorsa, i.v. injeksiyonla verilebilir. Salbutamol ve terbutalin gibi kısa etkili beta$_2$-agonist ilaçlar belirtilen durumda ciltaltı, intramüsküler ve yavaş i.v. injeksiyonla veya i.v. infüzyonla verilir. Uzun etkili beta$_2$–agonist ilaçların injeksiyonla verilmesine gerek yoktur ve injeksiyonluk preparatları bulunmaz. Teofilin aminofilin şeklinde, akut ağır astmada yavaş i.v. injeksiyon ya da i.v. infüzyon şeklinde kullanılabilir.

Akciğer hastalığında tam ve izleme: Tanı ve izlemede önemli bir yaklaşım **spirometri** yöntemi ile yapılan **akciğer fonksiyon testleri** ile bulunan ölçümlerin değerlendirilmesidir. Normal bir spirogram ve bununla ölçülen parametreler Şekil 52.2'de gösterilmiştir. Konuyu uzatmamak için üzerinde yorum yapılmayacaktır. Bu testlerde sadece şekilde gösterilen kapasite ve hacimler değil, DEA/PEF (doruk zorlu ekspiratuvar akış, peak forced expiratory flow), FEV_1 (1. saniye sonundaki zorlu ekspirasyon hacmi/forced expiratory volume in the first second) ve en yüksek ve en düşük PEF farkı (ΔPEF) gibi dinamik parametreler de ölçülür.

Astma tedavisinde basamaklı tedavi: Türkiye'de Toraks Derneğince Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi (2000) hazırlanmıştır. Bu rehberden alınan kronik astmada **dört basamaklı tedavi**yi öngören basamaklı bir tedavi şeması Tablo 52.1'de gösterilmiştir. İngiliz Toraks Derneği ve İngiliz Pediyatri Birliğinin astma tedavi kılavuzunda biri erişkinler ve okul çocuklarının tedavisi için beş basa-

TABLO 52.2: İngiliz Göğüs Derneğinin tavsiye ettiği ayrıntılı kronik astmanın erişkinlerde ve 5 yaşından yukarı çocuklarda beş basamaklı tedavi şeması (Kayaalp, 2011'den revize edilerek ve telif hakkı sahibinin izniyle alınmıştır, 5 yaşından küçük çocuklardaki tedavi şeması için bu kaynağa bakılabilir). Tedaviye başlangıçtaki ağırlık derecesine göre en uygun olan basamaktan başlanılmalıdır.

Kronik astma: erişkinler ve 5 yaşından yukarı çocukları

1. Basamak: arada sırada kullanılan bronkodilatörle tedavi

Gerektikçe uygulanan (en fazla günde bir keze kadar) inhale[1] kısa-etkili beta$_2$–agonist

Dikkat. Haftada 3 kez ya da daha sık kullanılması gerekiyorsa (ya da gece belirtileri haftada bir kezden daha sık ortaya çıkıyorsa ya da son 2 yılda sistemik kortikosteroid veya nebülize bronkodilatör gerektiren alevlenme olmuşsa) 2. basamağa geçin; hastanın tedaviye uyup uymadığını ve inhalatör kullanma tekniğini kontrol edin.

2. Basamak: düzenli önleyici inhale tedavi

Gerektikçe uygulanan inhale kısa-etkili beta$_2$–agonist *artı*

Standart dozda[2] düzenli inhale kortikosteroid

(İnhale kortikortikosteroidlerin alternatifleri teofilin ve lökotrien reseptör antagonistleri, inhale kromoglikat, inhale nedokromildir ve bunlar belirgin derecede daha düşük etkilidir)

3. Basamak: inhale kortikosteroid + uzun etkili inhale beta$_2$–agonist ile tedavi

Gerektikçe uygulanan inhale kısa-etkili beta$_2$–agonist *artı*

Standart dozda[2] düzenli inhale kortikosteroid *artı*

Düzenli inhale uzun-etkili beta$_2$–agonist (salmeterol veya formoterol) kullanılır

Astma kontrol altına alınamamışsa

İnhale kortikosteroidin dozu standart doz aralığının üst sınırına[2] kadar artırılır

ya yararlı olmamışsa uzun etkili beta$_2$-agonist kesilir

veya bir miktar yararlı olmuşsa sürdürülür.

Astma gene de kontrol altına alınamamışsa:

Şunlardan biri eklenir:

Lökotrien reseptör antagonisti

Yavaş-salımlı oral teofilin

Yavaş-salımlı oral beta$_2$-agonist (12 yaş altındaki çocuklarda önerilmez)

4. Basamak: yüksek dozda inhale kortikosteroid[3] + düzenli bronkodilatörler ile tedavi

Gerektikçe uygulanan inhale kısa-etkili beta$_2$–agonist *ile birlikte*

Yüksek dozda[3] düzenli inhale kortikosteroid *artı*

İnhale uzun-etkili beta$_2$–agonist *artı*

Erişkinlerde aşağıdakilerden birinin veya birkaçının 6 haftalık sürelerle ard arda denenmesi:

Lökotrien reseptör antagonisti

Yavaş–salımlı oral teofilin

Yavaş–salımlı oral beta$_2$–agonist

5. Basamak: düzenli kortikosteroid tabletleriyle tedavi

Bir göğüs hastalıkları uzmanına gönder.

Not: Bazı inhalatörlerle doz ayarlamaları gerekebilir. Bu dozlarla kontrol sağlayamama olağan-dışı bir durum sayılır.

Gerektikçe uygulanan inhale kısa-etkili beta$_2$–agonist *ile birlikte*

Düzenli yüksek dozda[3] inhale kortikosteroid ve

uzun etkili bronkodilatörlerden biri ya da ikisi (bkz. 4. basamak) *artı*

Düzenli prednizolon tabletleri (günde tek doz halinde)

Dikkat. Düzenli prednizolon tabletlerine ek olarak yüksek dozda inhale kortikosteroide devam edilmelidir (istisnai durumlarda onaylanmış dozların üstüne çıkılabilir); bu hastalar normal olarak bir astma kliniğine gönderilmelidir.

Tedaviyi azaltma

Tedavi 3 ayda bir gözden geçirilmelidir; kontrol sağlanmışsa tedavide basamaklı azaltma yapılabilir; inhale kortikosteroidin dozu astmayı kontrol eden en düşük doza kadar yavaş bir şekilde indirilir (3 ayda bir, her seferinde dozu %50'ye kadar varabilen bir oranda azaltmak düşünülür).

1 Gerektikçe kullanma ile düzenli (çoğu zaman her gün) kullanma arasındaki farka dikkat ediniz. İnhale burada inhalasyonla verilen ilaç anlamında kullanılmıştır, bunun yerine inhalasyonluk ilaç deyimi de kullanılabilir.

2 **Standart dozda** inhale (ölçülü doz inhalatörüyle verilen) kortikosteroidler ve dozları şunlardır:

- Beklametazon dipropionat veya budesonid günde 2 kez 100-400 mikrogram (mcg) (12 yaşın altındaki çocuklarda günde 2 kez 100-200 mcg)
- Flutikazon propionat günde 2 kez 50-200 mcg (4-12 yaşındaki çocuklarda günde 2 kez 50-100 mcg) veya
- Mometazon furoat (kuru doz inhalatörüyle) günde 2 kez 200 mcg, çocuklarda önerilmez.
- Başlangıç dozu astmanın ağırlığına göre ayarlanır; 5 yaşm altındaki çocuklarda geniş hacimli hazneler kullanılır.

3 **Yüksek dozda** inhale (ölçülü doz inhalatörüyle verilen) kortikosteroidler ve dozları şunlardır:

- Beklametazon dipropionat veya budesonid günde 2 kez 0.4-1 mg (5-12 yaşındaki çocuklarda günde 2 kez 200-400 mcg) veya
- Flutikazon propionat günde 0.2-0.5 mg (5-12 yaşındaki çocuklarda günde 2 kez 100-200 mcg) veya
- Mometazon furoat (kuru doz inhalatörüyle) günde 2 kez 200-400 mcg (çocuklarda önerilmez).

Not: Akciğer fonksiyon ölçümleri 5 yaşın altındaki çocuklarda tedaviyi yönlendirmede kullanılmaz, İngiliz Göğüs Derneğinin internet adresi: www.brit.thoracic.org.uk'dir (Haziran 2009'da güncellenmiştir).

maklı, diğeri ise 5 yaşından küçük çocuklar için dört basamaklı olmak üzere iki ayrı kronik astma tedavi şeması vardır (Kayaalp, 2011). Erişkinler ve okul çocukları için tavsiye edilen tedavi şeması Tablo 52.2'de gösterilmiştir. Erişkinlerde ve çocuklarda önemli **acil girişim** konusu olan (i) kontrol altına alınamamış orta şiddette astma alevlenmesinin tedavisi, (ii) erişkinlerdeki akut şiddetli (ağır) astmanın ve (iii) erişkinlerdeki yaşamı tehdit eden akut astmanın tedavisi Tablo 52.3'te gösterilmiştir.

Tedavi yönünden nöbetin ağırlığının değerlendirilmesi: Astma nöbeti (başka bir deyimle **akut epizodu**) hekimlik pratiğinde, solunum sistemi ile ilgili **acil durumlar** arasında en sık görülenlerden biridir. Nöbetin geçirilmesi amacıyla hastanın kullanmak zorunda kaldığı ilacın dozu ve sıklığı, hasta tarafından dikkatle izlenmesi gereken noktalardır. Önceki nöbetlerde kullanılan dozda ve sıklıkta verilen ilaçla veya ilaçlarla nöbetin geçirilememesi, hasta bakımından o nöbetin ağır bir nöbet olduğunu gösteren önemli bir olaydır. Astma nöbeti sonucu meydana gelen ölümlerin başta gelen bir nedeni, hastanın nöbetin ağırlığını değerlendirememesi ve bu nedenle doktora veya hastaneye başvurmakta gecikmesidir. Tıbbi muayenede **nöbetin** (solunum yolundaki tıkanıklığın) **ağır olduğunu gösteren üç bulgu**, (i) pulsus parodoksus (paradoksik nabız), (ii) hastanın solunum için aksesuvar kasları kullanmakta olması ve (iii) toraksın belirgin bir hiperinflasyon göstermesidir. Olanak varsa, ağır nöbet sırasında ekspiratuvar hava akış hızı ve gaz değiştokuşu ile ilgili paremetreler ölçülür ve izlenir. Tıkanıklığın ağırlığı (derecesi), belirtilerin tedavi ile geçirilmesi için gereken zamanı uzatabilir. Paradoksik nabzın ve aksesuvar kasları kullanmanın düzelmekte olması, uygulanan tedavinin başarılı olduğunu gösteren pratik kriterlerdir; diğer bir kriter doruk ekspiratuvar akış hızlarının artmasıdır. Bunlarda düzelme henüz olmamışsa, fakat hastada hipokarbi varsa, daha yoğun (intansif) bir tedaviye geçmek için acele edilmez, izlemeye devam edilir. Düzelme olmamış ve hastada normokarbi ve **özellikle hiperkarbi** gelişmişse, yoğun bakım koşulları altında tedavinin yoğunlaştırılması tavsiye edilir.

Astmanın şiddetine (ağırlığına) göre değerlendirilmesi: ABD'de Ulusal Astma Paneli Raporuna göre astma, standartlaştırılmış **4 sınıfa ayrılır** (National Institutes of Health Pub. No. 97-4051, Bethesda, MD, 1997): **(i) Hafif aralıklı** (intermitent, intermitan), **(ii) Hafif süregen** (persistan), **(iii) Orta süregen** (persistan) ve **(iv) Ağır süregen** (persistan). Bu ayırım semptomların haftada kaç kez ortaya çıktığına, her gün veya sürekli olduğuna, günlük etkinliği bozma derecesine, gece semptomlarının aydaki veya haftadaki ortaya çıkma sayısına ve FEV_1 ve PEF gibi solunum fonksiyon ölçümlerindeki yüzde azalmaya ve PEF'teki yüzde değişme derecesine (Δ PEF'e) göre yapılır. Tablo 52.1'deki Türkiye Toraks Derneği sınıflandırması, sınıflandırma kriterleri, ve basamaklı tedavi şeması sözkonusu sınıflandırmaya uyar.

Gebelikte astma tedavisi: Astmanın ağır alevlenmeleri gebeliğin seyri, fetus ve doğum eylemini olumsuz etkiler. Bu nedenle astmanın kontrol altında tutulması ve alevlenmelerin çabuk önlenmesi gebelikte özel bir önem kazanır. Sistemik yan tesirleri en az düzeyde olduğu için ilaçların inhalasyonla verilmesi tercih edilir. Oral veya parenteral kortikosteroid ile, gerektiğinde tedavi güçlendirilebilir. Sistemik kortikosteroid olarak fetusa erişme riski çok düşük olan prednizolon tercih edilir.

Antiastmatik ilaçların kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) **ve krupta kullanılması:** KOAH'ta, astmadan farklı olarak kortikosteroid inhalasyonunun hava yollarındaki inflamasyonu ve ona bağlı obsrüktif belirtileri kontrol altına alma bakımından etkinliği kısıtlıdır. Bunun nedeni KOAH'ta inflamasyon dokusunun esas olarak makrofajlardan ve nötrofil lökositlerden oluşması ve kortikosteroid etkisine bu hücrelerin yardım-edici lenfositler, mast hücreleri ve eozinofil lökositler kadar duyarlı olmamasıdır. Proinflamatuvar trankripsiyon faktörlerini inhibe eden histon deasetilaz etkinliğinin KOAH'ta bozulmuş olması da kortikosteroid etkinliğinin düşük olmasında rol oynar (Galenter ve Lazarus, 2008). Çok sayıda klinik deneme de KOAH'ta kortikosteroidlerin akciğer fonksiyonunu düzeltme bakımından istatistikçe anlamlı belirgin bir yarar sağlamadığını teyit etmiştir. Ancak inhale kortikosteroidlerin KOAH'ta akut alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterildiğinden bu ilaçlar sık ve şiddetli alevlenmelerin ortaya çıktığı hastalarda uzun etkili bir $beta_2$ agonisti inhalasyonu ile birlikte kullanılabilir. KOAH'ın patojenezi ile ilgili kısımda daha önce belirtildiği gibi iltihap dokusunda sisteinil lökotrienlerin salgılanmasının patojenezde rol oynamaması nedeniyle lökotrien antagonisti ilaçların da KOAH tedavisinde yararı fazla değildir.

KOAH'lı hastalarda bronkodilatör ilaç inhalasyonunun da bronşları açıp hava akışını artırma potansiyeli düşüktür. Bunda, KOAH'ta bronşlardaki büzülmenin astmada olduğu gibi geri-dönüşlü değil, büyük kısmı itibariyle kalıcı veya geri-dönüşsüz olmasının rolu vardır. Astmada nöbetler sırasında artan bir nefes darlığı olduğu halde, KOAH'ta genellikle kronik nefes darlığı vardır.

KOAH'ta bronşlardaki büzülmede, bronş ve bronşiyollerin çeperindeki geri-dönüşsüz bozukluklar yanında onun üzerine binmiş parasempatik büzücü tonik etkinin de önemli olduğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle ipratropium ve tiotropium gibi antimuskarinik bronkodilatörler, beta-adrenerjik agonist ilaçlara göre daha fazla bronş genişletici etkinlik gösterir. KOAH'ta antimuskarinik ilaç inhalasyonu, bronkodilatör olarak genellikle beta-adrenerjik agonist ilaç inhilasyonuna tercih edilir. Bunda, KOAH'lı hastaların astmalı hastalara göre daha yaşlı hastalar olması ve beta-adrenerjik ilaçlar için göreli kontrindikasyon teşkil eden koroner kalp hastalıklarının onlarda görece sık bulunması da rol oynar.

KOAH'ta **akut akciğer infeksiyonu şeklindeki alevlenmeleri**n antimikrobik ilaçlarla önlenmesi ve ortaya çıkmışsa tedavisi gerekir. Ağır olgularda sürekli oksijen tedavisi ömrü uzatır.

Birinci ve ikinci basamak KOAH tedavisinde İngiltere Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsünün tavsiyelerine göre hazırlanmış inhalasyonla tedavi şeması Şekil 52.3'te gösterilmiştir.

Ağır krup olgularında kortikosteroidler ve adrenalin, nebülizör solüsyonu halinde kullanılır. **Krup** daha çok bebeklerde ve küçük çocuklarda görülen, günümüzde genellikle alt ve üst solunum yolunun viral infeksiyonları sırasında ortaya çıkan, epiglotisin altında şişme ve daralmaya bağlı stiridor ve solunsal sıkıntı halidir (eskiden sık görülen difterinin bir belirtisiydi). Hafif olgularda özgül tedavi yapılmaz, kendiliğinden geçebilir veya ağızdan tek doz

TABLO 52.3: İngiliz Göğüs Derneğinin tavsiye ettiği ayrıntılı akut astma tedavisi programı

Önemli: Yaşamı tehdit eden akut astmalı hastalar sıkıntılı olarak başvurmayabilirler veya aşağıdaki durumların tümünü birden göstermeyebilirler; bunlardan birinin bile olması hekim için uyarıcı olmalıdır. Her bir acil konsültasyon istemi tersi gösterilene kadar ağır akut astma için yapılmış gibi kabul edilmelidir.

A. Orta şiddette akut astma
- Konuşabiliyor
- Solunum (soluk sayısı/dak) 25>; 2-5 yaşındaki ÇOCUKLARDA 40 ≥; 5-12 yaşındaki ÇOCUKLARDA 30 ≥
- Nabız (vurum sayısı/dak) 110 >; 2-5 yaşındaki ÇOCUKLARDA 140 ≥; 5-12 yaşındaki ÇOCUKLARDA 125 ≥
- Arteriyel oksijen doygunluğu %92 ≤
- Doruk hava akımı normalde olması gerekenin ya da en iyi değerin %50 <; 5-12 yaşındaki ÇOCUKLARDA %50 ≤

Evde veya muayenehanede tedavi edilebilir, tedaviye yanıt değerlendirilmelidir.

Tedavi
- Geniş hacimli hazne ya da (varsa) oksijenin itici güç sağladığı nebülizörle kısa **etkili beta$_2$ agonisti:** herbiri 100 mikrogram içeren 2-10 sıkım salbutamol, her sıkım ayrı ayrı inhale edilmelidir; gerekirse doz 10-20 dakikada bir tekrarlanır VEYA nebülizörle **salbutamol** 5 mg (5 yaşın altındaki ÇOCUKLARDA 2.5 mg; 5-12 yaş arasındaki ÇOCUKLARDA 2.5-5 mg) VEYA **terbütalin** 10 mg (5 yaşın altındaki ÇOCUKLARDA 5 mg; 5-12 yaş arasındaki ÇOCUKLARDA 5-10 mg), gerekirse doz 20-30 dakikada bir tekrarlanır
- **Prednizolon,** en az 5 gün 40-50 mg ağızdan; ÇOCUKLARDA 3 güne kadar, ya da gerektiğine daha uzun süre 1-2 mg/kg (en fazla 40 mg); çocuk 5 günden daha uzun bir süreyle ağızdan kortikosteroid kullanıyor ise prednizolon 2 mg/kg dozunda kullanılır (2 yaşın altındaki ÇOCUKLARDA en fazla 40 mg; 2-12 yaş arasındaki ÇOCUKLARDA en fazla 50 mg)

15-30 dakika boyunca yanıt izlenir.
Eğer yanıt zayıfsa veya 3-4 saat içinde nüks görülürse, ileri değerlendirme ve daha fazla tedavi için derhal hastaneye gönderin.

B. Şiddetli akut astma
- Cümlelerini bir solukta tamamlayamıyor; çocukta konuşamayacak veya beslenemeyecek kadar nefes darlığı varsa
- Solunum (soluk sayısı/dak) 25 ≤; 2-5 yaşındaki ÇOCUKLARDA 40 <; 5-12 yaşındaki ÇOCUKLARDA 30 <
- Nabız (vurum sayısı/dak) 110 ≤; 2-5 yaşındaki ÇOCUKLARDA 140 <; 5-12 yaşındaki ÇOCUKLARDA 125 <
- Arteriyel oksijen doygunluğu %92 ≤; 12 yaş altındaki ÇOCUKLARDA %92 >
- Doruk hava akımı normalde olması gerekenin ya da en iyi değerin %33-50'si; 5-12 yaşındaki ÇOCUKLARDA %33-50'si

Aşağıdaki tedaviye başlayın ve derhal hastaneye gönderin

Tedavi
- Varsa, yüksek akış hızlı oksijen
- Orta şiddette akut astma da olduğu gibi geniş hacimli hazne ya da (varsa) oksijenin itici gücünü sağladığı nebülizörle kısa etkili beta$_2$ agonisti, devamı sağ sütunda ▶
- Orta şiddette akut astma da olduğu gibi ağızdan prednizolon veya intravenöz hidrokortizon (tercihan sodyum süksinat olarak), ağızdan prednizolona geçiş mümkün olana dek 6 saatte bir 100 mg; ÇOCUKLARDA 4 mg/kg (en fazla 100 mg) (çocukların kilosu bilinmiyorsa 2 yaşın altında 25 mg, 2-5 yaş arası 50 mg, 5-12 yaş arası 100 mg)

15-30 dakika boyunca yanıt izlenir.
Eğer yanıt zayıfsa:

- (varsa) oksijenin itici güç sağladığı nebülizörle inhale **ipratropyum bromür** 500 mikrogram (12 yaş altındaki ÇOCUKLARDA 250 mikrogram) ilk 2 saat içinde 20-30 dakikada bir tekrarlanır, sonra 4-6 saatlik aralarla gerektikçe verilir.

Yanıt alınamayan ve ventilatör desteğine gerek duyan hastaları yoğun bakım ünitesinin olduğu bir merkeze gönderin.

- İntravenöz beta$_2$ agonistleri, aminofilin veya magnezyum sülfat (onaysız indikasyon) kıdemli uzmana danışıldıktan sonra verilir.

C. Yaşamı tehdit eden akut astma
- Akciğer sesleri duyulmuyor, zayıflamış soluk alma çabası, siyanoz
- Hipotansiyon, bradikardi, aritmi, bitkinlik, (çocuklarda ajitasyon), ya da bilinç düzeyinde azalma
- Arteriyel oksijen doygunluğu %92 >
- Doruk hava akımı normalde olması gerekenin (ya da en iyi değerin %33 >; 5-12 yaşındaki ÇOCUKLARDA %33 >

Aşağıdaki tedaviye başlayın ve derhal hastaneye gönderin; kıdemli uzmana ve yoğun bakım ünitesine danışınız.

Tedavi
- varsa, yüksek akış hızlı oksijen
- varsa, oksijenin itici güç sağladığı nebülizörle kısa etkili beta$_2$ agonisti; **salbutamol** 5 mg (5 yaşın altındaki ÇOCUKLARDA 2.5 mg; 5-12 yaş arasındaki ÇOCUKLARDA 2.5-5 mg) VEYA **terbütalin** 10 mg (5 yaşın altındaki ÇOCUKLARDA 5 mg; 5-12 yaş arasındaki ÇOCUKLARDA 5-10 mg), gerekirse doz 20-30 dakikada bir veya gerektikçe tekrarlanır; intravenöz beta$_2$ agonistleri inhalasyon tedavisini güvenilir şekilde alamayan hastalar için yedekte tutulmalıdır.
- Orta şiddette akut astmada olduğu gibi ağızdan **prednizolon** veya şiddetli akut astma da olduğu gibi intravenöz **hidrokortizon**
- Şiddetli akut astmada olduğu gibi (varsa) oksijenin itici güç sağladığı nebülizörle inhale **ipratropyum bromür**

15-30 dakika boyunca yanıt izlenir.
Eğer yanıt zayıfsa:
Beta$_2$ agonistleri, aminofilin veya magnezyum sülfatın (onaysız indikasyon) kıdemli uzmana danışıldıktan sonra verilmesi düşünülür.

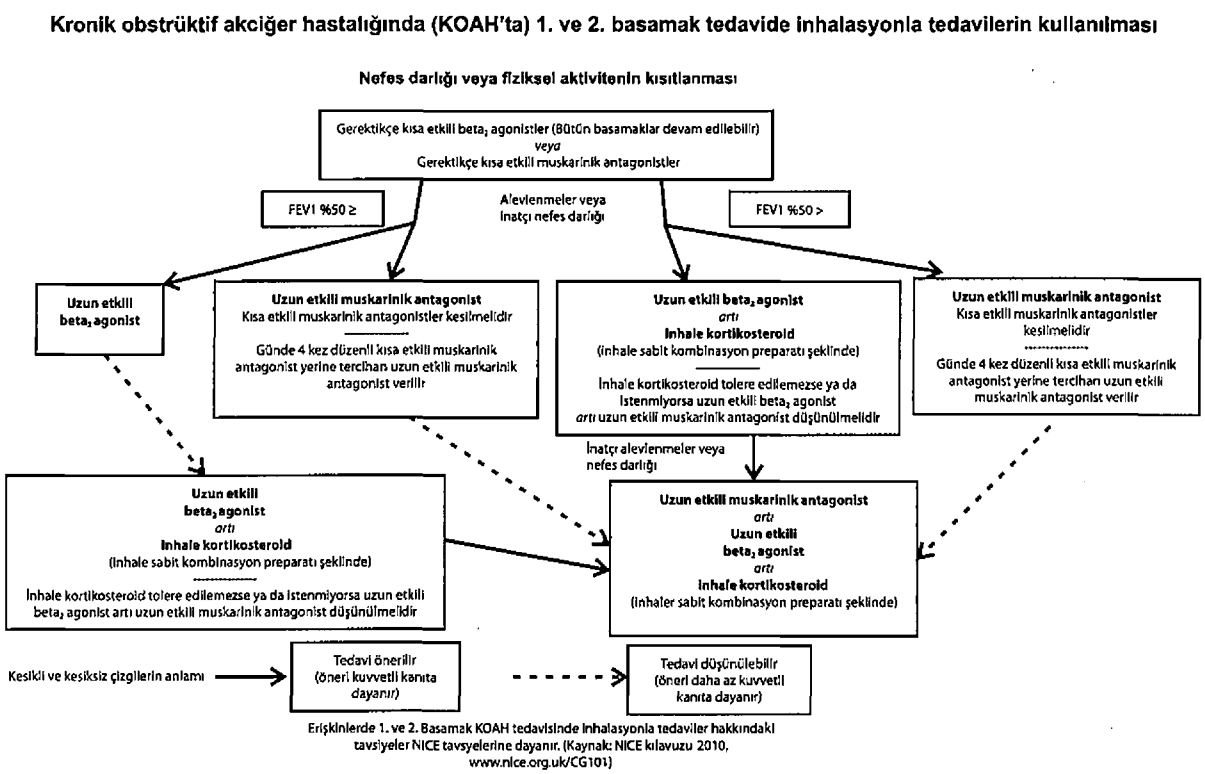
Bütün olgularda izlem:
Semptomlar ve doruk hava akımı izlenmelidir. Astma tedavi eylem planı oluşturulmalı ve hastanın inhalasyon tekniği kontol edilmelidir. 48 saat içinde pratisyen hekim veya aile (birinci basamak) hekimince hasta tekrar değerlendirilmelidir.
İngiliz Göğüs Derneğinin internet adresi: www.brit.thoracic.org.uk (Haziran 2009'da güncellenmiştir).

Kaynak: İngiliz Göğüs Derneği'nin internet adresi: www.brit-thoracic.org.uk'dir (Haziran 2009'da güncellenmiştir). Türkçesi Kayaalp (2011)'den telif hakkı sahibinin izniyle alınmıştır.

halinde 150 mikrogram/kg deksametazon verilebilir. Ağır olgular hastanede tedavi edilir; hastaneye sevkten önce yukarıdaki dozda ağızdan deksametazon verilir. Ağızdan veya injeksiyonla kortikosteroid ya da nebülizörle budesonid verilir. Kortikosteroide yanıt vermeyen olgularda yakın klinik gözetim altında 1 mg/ml'lik adrenalin solüsyonu nebülizörle inhale ettirilerek 400 mikrogram/kg (en fazla 5 mg) adrenalin uygulanır (BNF55, 2008).

Aerosol inhalasyonu ve tekniği

Bronkodilatör ilaçların uygulanmaları ile ilgili önemli bir nokta, **inhalasyon suretiyle yapılan lokal uygulama**ya oldukça sık başvurulmasıdır. Bu şekildeki uygulama, özellikle beta$_2$–agonist ve kortikosteroid ilaçlar için önem kazanır. İnhalasyon suretiyle uygulamada, ilaç solüsyonunun havadaki aerosolü genellikle **ağız boşluğuna uygulanır ve solunum yollarına çekilir.** Aerosol içindeki partiküllerin çapının 5 mikrondan daha ufak olması gerekir ki



Şekil 52.3. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH'da) inhalasyonla tedavilerin uygulanması (Kayaalp, 2011'den telif hakkı sahibinin izniyle alınmıştır.)

partiküller solunan havada asılı kalabilsin ve inhale edilen ilacın yeterli bir miktarı bronşiyollere kadar ulaşabilsin.

Anılan ilaçların **inhalasyonla uygulanmalarının tercih edilmesinin başlıca nedenleri** şunlardır: (i) ilaçlar bronş düz kaslarına, sistemik uygulamaya göre daha yüksek konsantrasyonda eriştikleri için, maksimal düzeyde bronkodilatasyon veya antiinflamatuvar etki yaparlar, (ii) bronş çeperinde lokal metabolizmaları yavaş olduğu için etkileri daha uzun sürer ve (iii) bronşlar üzerindeki selektiflikleri artırılmış olur ve sistemik dolaşıma az ve yavaş geçtikleri için kalp, diğer organlar ve kortikosteroidler için adrenal korteks üzerindeki yan tesirleri azaltılmış olur.

İnhalasyonla **uygulama aşağıdaki şekillerde yapılır:**

(i) Basınçlı aerosol inhalasyonu: Basınçlı aerosoller silindir şeklinde birkaç cm çaplı metalik bir kutu (inhalatör) içinde bulunurlar. Bunlar parmakla basıldığında açılan **valf düzeneği** ve ağıza ilacı püskürtmeye yarayan **ağızlık (boru)** kısmını içerirler. **Sıvağları** (propellant) yani ilacı taşıyan çözücü sıvıları **hidrofluoroalkan** (HFA) türevleridir. Bunlar düşük sıcakta kaynayan ve buhar basınçları yüksek olan sıvılardır. Eskiden kullanılan klorlu–fluorlu hidrokarbonlar **(freonlar)** kardiyotoksik etkileri olduğu ve nadiren ölüme neden oldukları bildirilmiştir; bunlar yasaklanmıştır. İnhalatörler her basışta sabit dozda ilaç püskürtürler; bunlara **ölçülü doz inhalatörü (ÖDİ, MDI**, metered dose inhaler) adı verilir. Püskürtülen aerosol, inhalatörün silindirik **ağızlık** parçası ağıza sokularak onun içinden inhale edilir. Bu şekilde yapılan aerosol inhalasyonunda **önemli bir sorun,** orofarenksin içinden geçen havayolunun anatomik olarak dik açılı olması ve ayrıca larenks içinden geçerken yolun iyice daralması nedeniyle, inhale edilen aerosol içindeki ilaç solüsyonu **partiküllerinin (taneciklerinin) % 90'dan fazlasının orofarenks ve larenks mukozasına çarparak orada çökmesidir ("impaction"** veya **"deposition"/çökme olayı).** İlacın yaklaşık % 5'i trakea ve bronşlara ve ancak % 3 kadarı bronşiyollere ve alveollere erişebilir. Aerosol partiküllerinin orofarenkste çökmesini azaltmak ve trakeobronşiyal yollara ulaşan ilaç miktarını artırmak ve aşağıda sözü edilen senkronizasyon sorununun istenmiyen sonuçlarını azaltmak için, standart ağızlığın önüne rijid veya esnek silindirik kutu ya da kese şeklinde bir **hazne** (spacer) veya huni şeklinde bir **nebuheyhr** gibi **takma cihazlar** ("add–on devices") takılır. Bu şekilde trakea ve ötesine ulaşan ilaç oranı % 12–14'e çıkartılabilir. Hazneler **özellikle** yüksek doz inhale edildiğinde ve 5 yaşından küçük çocuklarda yararlı olur.

Basınçlı aerosol inhalasyonu sırasında, aşağıda açıklandığı gibi **püskürtme eylemi ile nefes alma eylemi arasında senkronizasyon** sağlanmalıdır. Hastalar bu senkronizasyonu sağlamakta güçlük çekebilirler. Bunun için, ilk kullananların; inhalatörleri hekim veya bir sağlık personelinin talimatına göre gözetim altında kullanmaları ve yanlışlıklarının düzeltilmesi gerekir. Sözü edilen **"bas/solu" ("press and breathe") tipi inhalatör** kullanıldığında basma ile soluma arasındaki koordinasyonu sağlamanın zorluğundan doğan sakıncasını ortadan kaldırmak için, son zamanlarda **"autohaler"** adı verilen ve inhalasyona başlandığında otomatik olarak püskürtme yapan, senkronizasyon sorunu olmayan kullanılışı kolay özel inhalatörler yapılmıştır.

(ii) Kuru toz inhalasyonu: Özel inhalatörler içine ya kuru toz içeren bir **kapsülü** ya da çoklu-dozlu bir **blister** (bir aluminyum ve bir plastik yaprağın yapıştırılmasıyla oluşan ve yapraklar arasında ilaç için kapalı gözler bırakılan plaka) şeklindeki **diski** yerleştirdikten sonra bronkodilatör ilacı nefesle toz halinde inhale etmek mümkündür. Bu

tür inhalasyonda sıvağın yaptığı soğukluk ve speysır kullanılması gibi sorunlar bulunmaz. Kuru toz halindeki preparatların üretimi sırasında partikül çapının belirli bir değerden küçük olması, sıvı aerosollerinkine oranla daha kolay ve güvenilir şekilde sağlanır. Kuru toz inhalasyonuna özgü müstahzarlar, **özel kapsüller** (Spincap ve Rotacap gibi) içinde pazarlanmışlardır; bu müstahzarla birlikte **özel inhalatörler** (Spinhaler, Rotahaler, Turbohaler, Accuhaler gibi) de pazarlanmıştır. **Çoklu-dozlu blister diskler**, bir diskte 4–7 doz içerirler ve bu disklere ticari adıyla "Rotadisk" adı verilir ve Dishaler diye adlandırılan özel inhalatörlere ilacın prospektüsünde tarif edildiği şekilde takılarak kullanılırlar.

(iii) Nebülizörle uygulama: Bronkodilatör ilaç solüsyonu nebülizör denilen ve ilacı aerosol haline getirip yüz maskesi içine ya da ağızlık borusu içinden ağıza püskürtmeye ve bu şekilde inhale ettirmeye yarayan yaklaşık bir elma büyüklüğünde özel bir aletin kabına konulur. Nebülizörün **ultrasonik nebülizör ve jet nebülizör** olmak üzere iki tipi vardır. Birinci tip, **ultrasonik vibrasyonla** ilaç solüsyonunu ufak partiküller haline getirir. Daha sık kullanılan jet nebülizör, aletin içinden geçirilmesi gereken ve, ya bir kompresörden veya basınçlı gaz silindirinden sağlanan, hızlı hava veya oksijen akımı ile solüsyonu ufak partiküller haline getirir. Nebülizör kabına ilaç solüsyonu 2–3 ml veya biraz daha fazla hacimde konulur ve ortalama 5–6 litre/dakika hızmda geçirilen hava akımı, solüsyonu 20–30 dakika boyunca sis görünüşünde bir aerosol haline getirir. Bu sırada hasta, püskürtülen aerosolu aletin ağıza yerleştirilen ağızlık borusu içinden veya bir yüz maskesi içinden sürekli inhale eder. **Nebülizör uygulaması;** sıvağın organik bir solvent değil de fizyolojik tuzlu su olması, herhangi bir valve kordineli bir şekilde basmayı gerektirmemesi ve ilacın daha yüksek dozda ve daha uzun bir süre boyunca verilebilmesi yönlerinden basınçlı aerosollere göre **üstünlük gösterir;** özellikle çocuklara inhalasyonla ilaç verilmesinde değeri ve önemi fazladır. Nebülizörle ilaç uygulama Türkiye'de yaygınlaşmamıştır; bunun yaygınlaştığı ülkelerde eczanelerde, ilaçların birim doz içeren **nebülizörlük solüsyonları** da bulunur. Türkiyede az sayıda astma ilacının nebülizörlük solüsyon içeren preparatları vardır. Nebülizörlük solüsyon bazen steril fizyolojik (%0.9) salinle seyreltilerek kullanılır.

İnhalasyon yukarıdaki şekillerden hangisine göre yapılırsa yapılsın, inhalasyon tekniği ve özellikle **püskürtülen ilacı içeri çekmenin zamanı önemlidir.** İnspirasyonun (soluk alma) ortasında veya daha iyisi sonuna doğru püskürtme ve inhalasyon yapılması tavsiye edilir; çünkü bu sırada akciğerler genişlemiş ve bronşlar daha fazla açılmışlardır. Böylece ilaç partiküllerinin havayollarında daha derinlere gitmesi sağlanır. İnspirasyondan önce maksimum ekspirasyon yapılmış olması, inspirasyon esnasında ilaç püskürtülmeye başlandıktan sonra inspirasyonun maksimuma kadar uzatılması ve bu durumda birkaç saniye soluk tutulduktan sonra ekspirasyona başlanması, ayrıca bu ekspirasyonun yavaş olarak yapılması daha fazla ilaç partiküllerinin bronş ve bronşiyoller üzerine ulaşmasını sağlar. **Çocukların** püskürtme ve inhalasyon arasındaki koordinasyonu sağlamaları zor olduğu için bu yoldan ilaç uygulanması onlarda zorluk arzeder. Bu zorluğu ortadan kaldırmak için **nefesle–çalışan (breath–activated) inhalatörler** yapılmıştır. Basınçlı aerosol soğukta tutulmamalıdır; aksi takdirde püskürtme basıncı düşer. Bu durum aerosolün partikül büyüklüğünü ve ölçülü aerosollerde dozu biraz değiştirebilir.

İnhalasyon, **bazen yeterli bronkodilatasyon sağlamayabilir.** Bu durum, ilaç ile ilgili bazı faktörler yanında, akciğerin bazı bölgelerine giden bronşların tıkanması sonucu oralarda bronşiyollere ilaç partiküllerinin ulaşamamasına bağlıdır. Astma krizi esnasında arteriyel kanın oksijen parsiyel basıncı (Pa_{O2}) değeri düşer. Bunda alveollere hava girişinin kısıtlanması yanında, **alveollerin ventilasyonu ile perfüzyonu arasındaki dengenin** bozulmuş olması rol oynar. Bir bölgede alveolun ventilasyonunun azalması ile birlikte, refleks olarak lokal vazokonstriksiyon oluşması sonucu perfüzyon da azalmışsa normal durumda bu bölgenin Pa_{O2} düşmesine katkısı da azalır. Bronkodilatör ilaç inhale edildikten sonra ise, görünüşe göre total ventilasyonun artmasına karşın, Pa_{O2} değişmeden kalabilir, hatta azalabilir. Değişmeden kalma ilacın ventilasyon/perfüzyon dengesizliğini düzeltmemiş olmasına, düşme ise ilacın bazı yerlerde lokal ventilasyonu düzeltmeksizin, vazodilatör etkisi ile vazokonstriksiyonu ortadan kaldırmasına yani lokal perfüzyonu artırmasına bağlıdır.

Doruk akış ölçerler: Bazı Batı ülkelerinde orta veya ağır astmalıların tedavi sırasında astmanın kötüye gidip gitmediğini anlamasına ve kötüye gidiş varsa önlem almasına olanak veren **cep doruk akış ölçerleri** (peak flow meters) pazarlanmıştır. Bununla hava akış hızı ölçülebilir ve böylece bronkospazmın seyri, akciğer fonksiyonlarının düzelmesi ve antiastmatik ilaçların etkisi izlenebilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **BETA-AGONİST BRONKODİLATÖR İLAÇ MÜSTAHZARLARI:**

a) **Adrenalin hidroklorür müstahzarları:**
- Adrenalin Ampul (Biofarma): 0.25 mg, 0.5 mg ve 1 mg adrenalin/ml, her biriden 1mlX 10 ve 100 ampul/kutu
- Adrenalin Ampul (Osel): 0.25 mg, 0.5 mg ve 1 mg adrenalin/ml, her biriden 1mlX 10 ve 100 ampul/kutu
- Adrenalin Ampul (Galen): 0.25 mg, 0.5 mg ve 1 mg adrenalin/ml, her biriden 1mlX 10 ve 100 ampul/kutu

b) **Salbutamol müstahzarları:**
- Ventolin Tablet (Glaxosmithkline): 2 mg ve 4 mg salbutamol, 100 tablet/kutu
- Ventolin Şurup (Glaxosmithkline): 2mg/5 ml salbutamol, 150 ml şişe/kutu
- Ventolin Nebules (Glaxosmithkline): 2.5mg/2.5 ml salbutamol, 20 nebül/kutu
- Ventolin İnhaler (Glaxosmithkline): 100 mcg salbutamol/doz, 200 doz aeresol tüp/kutu
- Vent-O-sal İnhaler (Bilim): 100 mcg salbutamol/doz, 200 doz aeresol tüp/kutu

c) **Terbutalin sülfat müstahzarları:**
- Bricanyl Tablet(Astrazeneca): 2.5 mg terbutalin, 50 tablet/kutu
- Bricanyl Durules kontrollü salım tablet(Astrazeneca): 5 mg terbutalin, 50 tablet/kutu
- Bricanyl Turbuhaler toz inhalatör(Astrazeneca): 500 mcg terbutalin/doz, 200 doz inhaler/kutu

d) **Salmeterol ksinafoat müstahzarları:**
- Serevent İnhaler (Glaxosmithkline): 25 mcg salmeterol/doz, 120 doz aeresol tüp/kutu
- Serevent Diskus (Glaxosmithkline): 50 mcg salmeterol/doz, 60 doz diskus cihazı/kutu
- Seretide Discus (GlaxoSmithKline): 100 mcg, 250 mcg ve 500 mcg: 50 mcg salmeterol ksinafoat ile birlikte sırasıyla

100, 250 ve 500 mcg flutikazon propionat (kuru toz) içeren inhalasyonluk diskler ve diskinhalatö, 60 Disk/kutu; İnhaler, 25 mcg salmetarol ve 250 mcg flutikazon propionat, 120 doz aeresol tüp/kutu

e) **Formoterol (Eformoterol) fumarat müstahzarları:**
- Foradil İnhaler kapsül (Novartis): 12 mcg formoterol fumarat/doz, 60 kapsül/kutu
- Oxis Turbuhaler İnhalasyon için toz (Astrazeneca): 4.5 mcg formoterol fumarat /doz ve 9 mcg/doz, 60 doz inhaler/kutu
- Foryxa Easyhaler İnhalasyon için toz (Abdi İbrahim): 12 mcg formoterol fumarat /doz, 120 doz inhaler/kutu
- Forast İnhaler sert kapsül (Zentiva): 12 mcg formoterol fumarat /doz, 60 kapsül/kutu
- Symbicort Turbohaler (AstraZeneca): (+Forte) 4.5 mcg formeterol ve 160 mcg budenosid, 60 ve 120 doz /inhaler; 9 mcg formeterol ve 320 mcg budenosid 60 doz /inhaler (Forte); Pediatrik Turbohaler, 4.5 mcg formeterol ve 80 mcg budenosid 120 doz /inhaler.

f) **Efedrin hidroklorür müstahzarları:**
- Efedrin Hidroklorür Ampul (Osel): 50 mg efedrin hidroklorür/ml, 1 ml x100 ampul/kutu

2. TEOFİLİN VE TÜREVLERİ MÜSTAHZARLARI:

a) **Sadece teofilin içeren müstahzarlar:**
- Talotren Kapsül (Novartis): 200 mg ve 350 mg teofilin, 30 kapsül/kutu
- Teokap SR mikropellet kapsül (Sanovel): 100 mg, 200 mg ve 300 mg teofilin, 30 kapsül/kutu
- Pirasmin Tablet (Deva): 250 mg teofilin, 20 tablet/kutu
- Bronkolin Retard tablet (Adeka): 300 mg teofilin, 50 tablet/kutu

b) **Aminofilin müstahzarları:**
- Aminocardol Ampul (i.v) (Novartis): 240 mg aminofilin/10ml, 3 ve 100x10 ml ampul/kutu
- Aminocardol Tablet (Novartis): 100 mg aminofilin, 20 tablet/kutu
- Carena Ampul (i.v) (Biofarma): 240 mg aminofilin/10ml, 6x10 ml ampul/kutu

c) **Diprofilin müstahzarları:**
- Difilin Tablet (Deva): 400 mg diprofilin, 50 Tablet/kutu
- Difilin Ampul (Deva): 300 mg diprofilin/3 ml, 6 Ampul/kutu
- Difilin Süpozituvar (Deva): 400 mg diprofilin, 5 Süpozituvar/kutu.

3. BEKLOMETAZON DİPROPİONAT (Kombine) MÜSTAHZARLARI:
- Foster Aeresol inhalasyon çözeltisi (Chiesi): her bir ölçülü doz 100 mcg beklometazon ve 6 mcg formoterol içerir, 120 doz aeresol tüp/kutu.
- İnnovair Aeresol inhalasyon çözeltisi (UCB Pharma): her bir ölçülü doz 100 mcg beklometazon ve 6 mcg formoterol içerir, 120 doz aeresol tüp/kutu.

4. FLUTİKAZON PROPİONAT MÜSTAHZARLARI:
- Flixotide Discus (Glaxosmithkline): 100 mcg flutikazon propiyonat/doz ve 250 mcg flutikazon propiyonat /doz, 60 doz discus cihazı/kutu
- Flixotide İnhaler (Glaxosmithkline): 50 mcg flutikazon propiyonat /doz ve 125 mcg flutikazon propiyonat /doz, 120 doz aeresol tüp/kutu
- Flixotide Nebül (süspansiyon) (Glaxosmithkline): 0.5 mg flutikazon propiyonat /2 ml ve 2 mg flutikazon propiyonat /2ml, 10x2 ml nebül/kutu
- Seretide Discus (Glaxosmithkline): her bilister içinde 50 mcg salmeterol ve 100 mcg flutikazon; 50 mcg salmeterol ve 250 mcg flutikazon; 50 mcg salmeterol ve 500 mcg flutikazon, 60 doz discus cihazı/kutu

5. BUDESONİD MÜSTAHZARLARI:
- Miflonide İnhaler kapsül (Novartis): 200mcg budezonid/doz ve 400mcg budezonid/doz, 60 kapsül/kutu
- Pulmicort Turbuhaler (Astrazeneca): 100mcg budezonid /doz, 200 doz inhaler/kutu; 200mcg budezonid /doz, 100 doz inhaler/kutu; 400mcg budezonid /doz, 100 doz inhaler/kutu
- Pulmicort Nebülizör süspansiyon (Astrazeneca): 0.25 mg budezonid / ml (2 ml) ve 0.5 mg budezonid / ml (2 ml), 20x2 ml ampul/kutu
- Giona Easyhaler (inhalsyon için toz) (Abdi İbrahim): 100 mcg budezonid /doz, 200 doz inhaler/kutu; 200 mcg budezonid /doz, 200 doz inhaler/kutu, 400 mcg budezonid /doz, 100 doz inhaler/kutu
- İnflacort İnhaler (Bilim): 50 mcg budezonid /doz, 200 doz aeresol tüp/kutu; 200 mcg budezonid /doz, 200 doz aeresol tüp/kutu
- İnflacort İnhaler kapsül (Bilim): 200 mcg budezonid /doz ve 400 mcg budezonid /doz, 60 kapsül/kutu
- İnflacort Sprey süspansiyon (nazal inhalasyon için) (Bilim): 100 mcg budezonid /püskürtme, 10 ml şişe/kutu

6. MOMETAZON FUROAT MÜSTAHZARLARI:
- Asmanex Twisthaler (inhaler-turbohaler) (Schering-Plough): 200 mcg mometazon furoat/doz ve 400 mcg mometazon furoat /doz, 30 ve 60 doz inhaler/kutu

7. İPRATROPİUM BROMÜR MÜSTAHZARLARI:
- Atrovent Nebül (Boehringer Ingelheim): 250 mcg ipratropium bromür/2ml, 20x2 ml flakon/kutu; 500mcg ipratropium bromür/2ml, 20x2 ml flakon/kutu
- Combivent Aerosol (Boehringer Ingelheim): 20 mcg ipratropium br ve 100 mcg salbutamol , 200 Dozluk inhalatör;
- Combivent Tek Dozluk Flakon (Boehringer Ingelheim):, 500 mcg ipratropium br ve 2.5 mg salbutamol nebülizör solüsyonu, 20X2.5 ml Flakon/kutu.

8. SODYUM KROMOGLİKAT MÜSTAHZARLARI:
Türkiye'de inhalasyon yolu ile kullanılan preparatı firma tarafından halen üretilmemektedir veya ithal edilmemektedir.

9. NEDOKROMİL SODYUM MÜSTAHZARLARI:
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

10. KETOTİFEN MÜSTAHZARLARI
- Zatiden Tablet (Novartis): 1 mg ketotifen, 30 tablet/kutu
- Zatiden Film tablet (Kontrollü salımlı tablet) (Novartis): 2 mg ketotifen, 30 tablet/kutu
- Zatiden Şurup (Novartis): 1 mg ketotifen /5ml, 100 ml şişe/kutu
- Zatiden Oral damla (Novartis): 1 mg ketotifen /ml, 25 ml şişe/kutu
- Zatiden Göz damlası (Novartis): %0.025 ketotifen, 5 ml şişe/kutu
- Astafen Şurup (Sandoz): 1 mg ketotifen /5ml, 100 ml şişe/kutu
- Mitofen Şurup (Münir Şahin): 1 mg ketotifen /5ml, 100 ml şişe/kutu

11. LÖKOTRİEN RESEPTÖR BLOKÖRÜ MÜSTAHZARLARI
- Singulair Çiğneme tableti (MSD):4 mg ve 5 mg montelukast, 28 tablet/kutu
- Singulair Film tablet (MSD):10 mg montelukast, 28 tablet/kutu
- Singulair Pediyatrik oral granül (MSD): 4 mg montelukast, 28 poşet/kutu
- Onceair Çiğneme tableti (Abdi İbrahim): 4 mg ve 5 mg montelukast, her biri 28 ve 84 tablet/kutu
- Onceair Film tablet (Abdi İbrahim):10 mg montelukast, 28 ve 84 tablet/kutu
- Zespira Çiğneme tableti (Bilim): 4 mg ve 5 mg montelukast, her biri 28 ve 84 tablet/kutu
- Zespira Film tablet (Bilim): 10 mg montelukast, 28 ve 84 tablet/kutu

53. Konu
OKSİJEN VE DİĞER TEDAVİ GAZLARI

Arzu Topeli-İskit ve S.Oğuz Kayaalp

Giriş • Oksijen ve Karbon Dioksidin Fizyolojik ve Kinetik Yönleri • Hipoksi Durumları • Oksijen • Yan Tesirleri • Reaktif (serbest) oksijen radikalleri • Hiperbarik Oksijen Uygulaması • Karbon Dioksid • Helyum • Nitrik oihksid •

Solunum sistemini ve kardiyovasküler sistemi ilgilendiren bazı bozuklukların tedavisinde kullanılan gazlar başta oksijen olmak üzere, karbon dioksid, helyum ve nitrik oksiddir. Bunlardan ikincisi görece seyrek kullanılır; üçüncü ve dördüncü ise çok özel indikasyonlarda kullanılır.

Oksijen; yiyecek ve su gibi, yaşamın sürdürülmesi için gerekli üç temel öğeden birini oluşturur.

Oksijen ve karbon dioksidin farmakolojik yönüne değinmeden önce bunların fizyolojik yönleri ve kinetiği ile ilgili bazı noktaların ve ayrıca oksijenin kullanılış yerini oluşturan hipoksilerin temel tip ve özelliklerinin belirtilmesinde yarar vardır.

Oksijen ve karbon dioksidin fizyolojik ve kinetik yönleri

Oksijen havada yaklaşık olarak %20.95 oranında bulunur; oran karbon dioksid için %0.03'tür. Solunum fizyolojisinde gaz karışımlarındaki gazların konsantrasyonunu yüzde olarak değil, parsiyel basınç olarak belirtmek daha anlamlıdır. Bir gazın suda ve dolayısıyla kanda çözünen miktarı onun karışım içindeki parsiyel basıncı ile doğru orantılıdır.

Alveollere erişen oksijen miktarı, total ventilasyon hacmi içinde değil, bundan ölü mesafenin çıkarılması ile bulunan alveoler ventilasyon hacmi içindeki miktardır. Alveol lumeninden oksijenin perialveoler kapilerlere geçişi ve bu kapilerler içindeki kandan karbon dioksidin alveol içine atılması pasif difüzyon suretiyle ve konsantrasyon gradiyentine uyan bir hızda olur. Alveol çeperi ile kapiler çeperi arasındaki uzaklık, 0.5-1 mikron gibi çok düşük değerdedir. Bu durum verimli ve hızlı bir difüzyona olanak verir. Alveol çeperinin, içindeki gazlara arzettiği toplam difüzyon yüzeyi yaklaşık 200 m^2 kadardır. Difüzyon sırasında gazlar, alveolün sürfaktan tabakasını, epitel ve bazal membranını ve kapiler endotelini aşarlar.

Alveollerin temel fonksiyonu, gaz değiş-tokuşunu sağlamalarıdır. Bu olayı etkileyen iki önemli parametre, dakikadaki alveoler ventilasyon hacmi ve alveol çeperinden dakikada geçen kan akımının (perfüzyon) hızı; son değer, akciğer kan akım hızıdır. Bu iki değer arasındaki oran, alveol fonksiyonunun en önemli ölçütüdür ve **ventilasyon/perfüzyon (V/P)** oranı diye adlandırılır. Normal akciğerin total V/P oranı 0.8'dir; çünkü dakikadaki normal alveoler ventilasyon hacmi 4 litre ve akciğer kan akımı 5 litredir. Bu oran, akciğer hastalıklarında önemli ölçüde bölgesel fark gösterebilir. Örneğin atelektazili bölgede oran sıfıra düşer, o bölgede kanın oksijenlenmesi durur. Fizyolojik koşullarda, ekzersiz gibi alveoler ventilasyon hacminin arttığı durumlarda kan akımı da artar ve oran sabit kalır. Çeşitli durumlarda, oranın sabit kalmasında alveollerin gerilmesi sonucu salıverilmesi artan prostaglandin E'lerin yaptığı lokal vazodilatasyonun, az havalanan alveollerde düşük P_{O_2}'nin lokal vazokonstriksiyon yapmasının (hipoksik vazokonstriksiyon mekanizması) ve az perfüze edilen alveollerdeki düşük PC_{O_2}'nin lokal bronkokonstriksiyon yapmasının katkısı vardır. Böylece alveol ventilasyonu ile perialveolar kan akımı arasında eşgüdüm sağlanır.

Alveollerden kana geçen oksijen orada iki "kompartmanda" içinde taşınır: **(i)** Plazma: Oksijeni suda çözünmüş şekilde ve az miktarda taşır. **(ii)** Eritrositlerin hemoglobini (Hb): Kandaki oksijenin büyük kısmını bağlanmış (kombine) olarak taşır (Şekil 53.2).

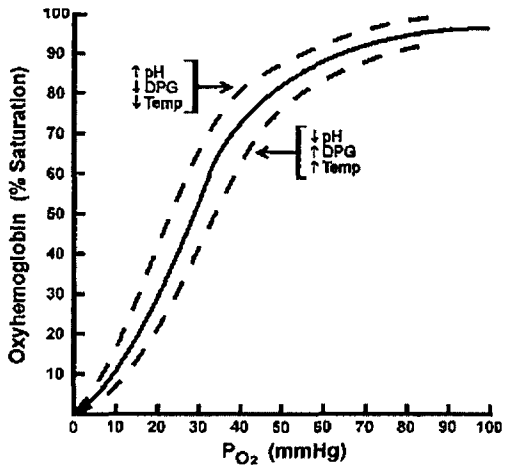
760 mm Hg'lik normal atmosferik basınç altında plazmanın her ml'sinde 0.023 ml oksijen çözünür. O halde plazmadaki çözünmüş oksijen konsantrasyonu, bu durumda % 2.3'tür (yani yüz hacim plazmada 2.3 hacim oksijen bulunur). Hiperbarik oksijen uygulanmasında olduğu gibi ortamın gaz basıncı yükselirse çözünen miktar basınçla doğru orantılı bir şekilde artar. Plazmada çözünmüş oksijen konsantrasyonu, oksijen parsiyel basıncı (P_{O_2}) olarak da belirtilir. Parsiyel basıncın her bir mm Hg kadar artması, çözünen oksijen yüzdesini % 0.003 hacim artırır. O halde kandaki yüzde olarak oksijen konsantrasyonu ile bu iki değer arasındaki ilişki aşağıdaki gibidir.

$$\% \text{ hacim oksijen} = 0.003 \times P_{O_2}$$

Kandaki oksijenin normal koşullarda önemli bir kısmı, eritrositlerdeki hemoglobin (Hb) tarafından taşınır. Alveol kapilerinden geçerken Hb, taşıdığı CO_2'yi alveollere salıverir ve potasyum tuzu haline geçer. Bu durumdaki Hb, alveollerden plazmaya ve oradan eritrositlerin içine difüze olan O_2 ile birleşir ve oksihemoglobin haline gelir. Hemoglobin'in O_2 bağlama kapasitesi fazla, fakat sınırlıdır. Hb'nin her 1 g'ı 1.34 ml oksijen bağlar; bu değer onun **oksijen kapasitesi** diye adlandırılır. Kanın normal Hb konsantrasyonu 15 g/100 ml olarak kabul edilirse, kanın Hb'ye bağlı olarak oksijen taşıma kapasitesi 1.34 x 15 = 20.1 ml/100 ml'dir. Hemoglobin'in taşıdığı oksijen miktarı bakımından fizyolojik önemi fazla olan bir parametre onun **doygunluk derecesine** bağlıdır. Bu parametre Hb'nin taşıdığı miktarın (oksijen içeriğinin), onun oksijen kapasitesinin yüzdesi olarak değerine eşittir:

Hb'nin doygunluk derecesi kandaki oksijenin parsiyel basıncına bağımlıdır. Dikey eksende doygunluk derecesini ve yatay eksende plazmadaki PO_2'yi göstermek suretiyle çizilen eğri oksijenin **doygunluk eğrisi veya oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi (Şekil 53.1) diye adlandırılır.**

Çeşitli faktörler Hb'nin O_2'ye karşı afinitesini değiştirmek suretiyle oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisinin eğimini değiştirirler. Aşağıdaki faktörler **afiniteyi ve eğimi**



Şekil 53.1 Oksihemoglobin disosiasyon eğrisi

artırırlar; öte yandan, dokularda O_2'nin, kandaki Hb'den ekstraselüler sıvıya salıverilmesini azaltırlar: (i) Alkaloz, (ii) Hipokarbi (hipkapni), (iii) Eritrositlerde anaerobik glikolizle oluşan **difosfogliserat (DPG)'ın azalması,** (iv) Hipotermi. Buna karşılık aşağıda yazılı diğer bazı faktörler aksi yönde etkinlik gösterirler: (i) Asidoz, (ii) Hipoksi, (iii) Hiperkarbi (hiperkapni), (iv) DPG'nin artması, (v) Ateş veya hipertermi.

Eğrinin sola kayması hemoglobinin dokulara oksijen salınımını azaltır iken, eğrinin sağa kayması oksijenin dokulara salınımını arttırır.. Bormal ısı, pH gibi koşullarda yaklaşık 60 mmHg PO_2, %90 saturasyona denk gelir. Bu değerin altındaki değerlerde doku hipoksisi artar. Klinikte hasta takibinde %90 oksijen saturasyonu kritik değer olarak Kabul edilir. %70 saturasyon 40 mmHg, %50 saturasyon ise 26 mmHg PO_2'ye tekabul eder.

Arteriyel ve venöz kanın istirahat halindeki **normal oksijen içerikleri** aşağıda gösterilmiştir*:

Fraksiyon	Arteriyel kan (% hacim)	Venöz kan (% hacim)
Hb'ye bağlı (1.34 x 15 x doygunluk)	19.5	0.1
Plazmada çözünmüş (P_{O_2} x 0.03)	0.3	14.7
Total içerik	**19.8**	**14.8**
P_{O_2} (plazma)	**100 mm Hg**	**40 mm Hg**

Karbon dioksid: Vücutta metabolik olaylar sonucu istirahat halinde dakikada birkaç yüz ml CO_2 üretilir; bu değer ağır bir ekzersiz halinde 10 katına kadar çıkabilir. Karbon dioksidin vücut sıvılarının asid-baz dengesini sağlamak yönünden önemli görevleri vardır ve vücut sıvılarındaki konsantrasyonu çeşitli homeostaz mekanizmaları yardımı ile sabit tutulur. Bunun için dokularda oluşan CO_2'nin, oluşma hızı ile orantılı bir hızda akciğerlerden itrah edilmesi gerekir. Dokulardan kana geçen karbon dioksid kısmen plazma içine ve kısmen de eritrositlere difüze olarak onların içinde aşağıdaki beş şekilde taşınır (Şekil 53.2):

(i) Plazmada su ile birleşerek bikarbonat iyonuna dönüşür ve molekül başına bir H+ salıverilir:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$$

(ii) Plazma proteinlerine karbamino grupları oluşturmak suretiyle bağlanır.

(iii) Eritrositlerde, karbonik anhidraz enziminin katalitik etkisi altında, böbrek tübüllerinde olduğu şekilde (bkz. 48. Konu), su ile birleşmek suretiyle H^+ ve HCO_3^- oluşturur. HCO_3^-, plazmadaki Cl^- ile değiş-tokuş edilerek oradaki bikarbonat rezervuarına katılır (**klorür-kayması**, "chloride shift").

(iv) Böylece eritrositler içinde oluşan H^+, dokudan geçerken indirgenmiş (oksijenini kaybetmiş) olan Hb ile birleşir ve meydana gelen HHb, dokudan gelen CO_2'i karbamino bileşiği şeklinde bağlar. Alveollerden nefesle dışarı atılan CO_2'nin % 20-25'inin kaynağı, bu şekilde taşınan fraksiyondur.

(v) Karbon dioksid'in az bir kısmı plazma veya eritrositlerin suyunda çözünür.

Kan alveollerden geçerken, bikarbonat haline geçmemiş bağlı veya çözünmüş (serbest) CO_2 fraksiyonu kısmen alveol havası içine itrah edilir.

Arteriyel ve venöz kan'ın toplam (eritrosit + plazma) **CO_2 içeriği** aşağıda belirtilmiştir:

	Venöz kan		Arteriyel kan	
Fraksiyon	% hacim	mmol/L	% hacim	mmol/L
Bağlı	60.5	27.1	53.5	24.0
Çözünmüş	3.4	1.5	2.8	1.2
Toplam içerik	**63.9**	**28.6**	**56.3**	**25.2**
P_{CO_2}	46 mm Hg		40 mm Hg	

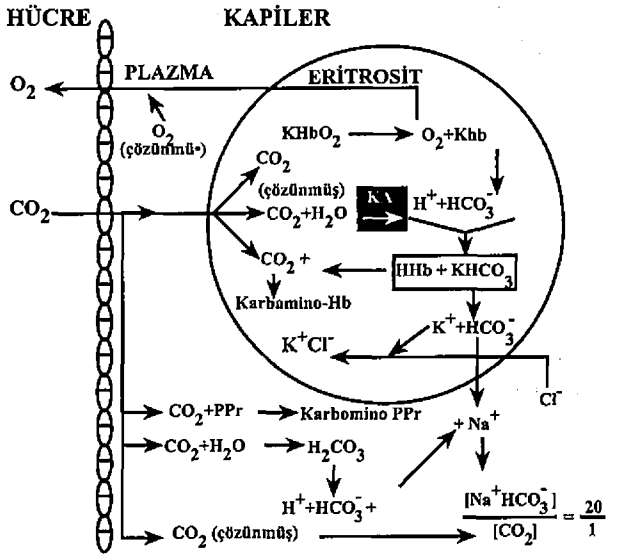
Hiperkarbinin görülmesi için alveolar ventilasyonun azalması gereklidir. Karbondioksitin alveolokapiller bölgeden geçişi oksijene gore 20 kat daha hızlıdır. Bu nedenle hipoksemi (kanda PO_2'nin düşmesi) durumunda hiperkapni görülmeyebilir veya çok geç dönemlerde karşımıza çıkabilir.

Hipoksi durumları

Dokulardaki oksijen eksikliğine **hipoksi** denilir. Aynı anlam için anoksi deyimi de kullanılırsa da bu, ortamda hiç oksijen olmaması demektir ve gerçeği yansıtan iyi bir deyim değildir. İstirahat halinde vücudun bazal oksijen gereksinimi (**metabolizma hızı**, bazal metabolizma) dakikada kg başına 4 ml kadardır. Ağır bir ekzersiz halinde veya dolaşım yetersizliği, şok gibi durumlarda 25-50 katına kadar artar. Hipoksinin eşlik ettiği klinik durumlar, oksijen tedavisinin ana indikasyonunu teşkil ettiğinden aşağıda bunlar hakkında temel bilgiler verilmiştir.

Hipoksi durumlarında (anemik ve iskemik hipoksi dışında) arteriyel kanın oksijen parsiyel basıncı (PaO_2) değeri düşer yani hipoksemi de oluşur. Buna bağlı olarak arteriyel kemoreseptörler aşırı derecede uyarılırlar ve hiperpne (solumanın sıklaşması) gelişir. Solunumun dakika hacmi, kişinin maksimum solunum kapasitesine yakın değerlere kadar yükselirse hiperpne ile birlikte **dispne** oluşur. Bu durum, solunum kapasitesi düşük olan hastalarda gelişen hipokside, görece sık görülür. PaO_2'nin düşmesi

* Kanın Hb içeriği 15 g/100 ml, Hb'nin doygunluğu % 97 (0.97) ve atmosferik basınç 760 mm Hg olarak kabul edilmiştir.



Şekil 53.2 Plazma ve eritrositlerde oksijen ve karbon dioksid'in kinetiği ile ilgili bağlıca fizyolojik olaylar ve bu maddelerin bulunuğ şekilleri. Hb: hemoglobin; KA: karbonik anhidraz, PPr: plazma proteinleri.

hücrelerde glikoliz'i anaerobik duruma getirir ve glukoz yıkımı laktik asid basamağında durur, vücutta laktik asid birikir. Buna bağlı olarak **metabolik asidoz** oluşur. Hipoksiye en duyarlı olan organ beyindir.

Solunumdan başka hipoksi, diğer sistemleri de etkiler. Kardiyovasküler sistemde refleks taşikardi, kalp debisinde artma ve kan basıncında yükselme olur. SSS'nin oksijenlenmesinin azalması, azalmanın derecesi ile orantılı bir şekilde, mental etkinlikleri bozar, görme keskinliği azalır, motor koordinasyon bozulur, analjezi, bilinç bulanıklığı ve SSS'de anestezi esnasında olduğu gibi desandan (inici) nitelikte yaygın depresyon, en sonunda bilinç kaybı ve dolaşım merkezi felci ile ölüm olur.

Hipoksinin, oluş nedenine göre **başlıca dört şekli** ayırt edilir:

(i) Hipoksemik hipoksi: Ortam havasındaki oksijenin azalması ya da akciğer ventilasyonunun ve/veya alveollerde gaz difüzyonunun azalması sonucu ortaya çıkar. Yüksek irtifaya çıkma, solunum yollarında tıkanma veya spazm, solunum kaslarının parezisi, ventilasyonu engelleyen mekanik bozukluklar, alveollerde pnömonit, konjestiyon, eksüda ve fibrozis sonucu difüzyonun azalması, ventilasyon/perfüzyon oranının değişmesi ve kalbin sağ ve sol kısımları arasında şant bulunması gibi durumlarda meydana gelen hipoksi bu şekildedir. En sık görülen hipoksemik hipoksi nedeni ventilasyon perfüzyon dengesizliğidir. Oksijen tedavisine dahi yanıt vermeyen en ağır hipoksemik hipoksemi nedeni ise akut solunum sıkıntısı sendromunda görülen pulmoner şanttır.

(ii) Anemik hipoksi: Anemi ve benzeri durumlarda, akciğerde oksijenlenme normal olduğu halde kanın oksijen taşıma kapasitesinin düşmesi sonucu ortaya çıkar. Karbon monoksidin Hb'yi karboksimethemoglobine dönüştürmesi, ilaç ve diğer kimyasal etkenlere bağlı methemoglobinemi ve sulfhemoglobinemi oluşması gibi durumlarda meydana gelen hipoksi bu şekildedir.

(iii) İskemik hipoksi: Dokularda kan akımının azalmasına veya durmasına bağlı olarak gelişen hipoksidir. Konjestif kalp yetmezliği, şok ve benzeri durumlarda vücudun genelinde veya arter tıkanması ya da spazmı halinde lokal olarak meydana gelir. İskemik hipoksi, şok, sepsis ve multipl organ sistemi yetmezliği gibi kritik hastalık durumlarında doku hipoperfüzyonu olur ve buna bağlı olarak dokuda oksijen dengesi bozulur. Erişkin solunsal sıkımı (distres) sendromu da temel patolojik bozuklar bakımından bu durumlara benzer. Bu hastalarda temel resusitasyon yaklaşımı; dokuda oksijen açığını azaltmaktır. Oksijen açığının azaltılması; dokuya oksijen taşınmasını ve oradaki tüketimini artırmakla yapılır. Oksijen taşınmasının artırılması, oksijen inhalasyonuna ilave olarak, mekanik ventilasyon, dopamin ve benzeri kardiyovasküler sistem ilaçlarının i.v. infüzyonu yapılarak doku dolaşımını hızlandırmak suretiyle sağlanır.

(iv) Dokularda oksijen ütilizasyonunun engellenmesine veya çok artmasına bağlı doku hipoksisi: Dokularda solunum ile ilgili sitokrom enzimlerinin blokajı (örneğin, karbon monoksid zehirlenmesi) nedeniyle oksijenden yararlanamama ve oksidasyon-fosforilasyon kenetinin bozulması (örneğin, dinitrofenol ve benzeri maddelerle zehirlenme) ya da hipertiroidizm ve hiperpireksi hallerinde olduğu gibi kanın taşıdığı oksijenin dokularda ütilizasyonunun aşırı derecede artması sonucu ortaya çıkar.

OKSİJEN

125-165 atmosfer basınç altında çelik silindirler içinde sıvılaştırılmış olarak bulunan saf oksijen, tıpta inhalasyon suretiyle kullanılır.

Hastaya genellikle burun deliğine sokulan **kateter (nazal kateter),** veya yüz maskesi ile ya da oksijen çadırı içinde uygulanır. Bunlar içinde en pratik olanı birincisidir; bu yöntemle solunum havasındaki O_2 konsantrasyonunu yaklaşık olarak ancak %50'ye kadar çıkarmak mümkündür. Standart yüz maskesi ile yaklaşık %60'a kadar oksijen verilebilir. Yüze sıkı oturan ve karbon dioksidin eliminasyonuna olanak veren valf düzeneği ve oksijen için rezervuarı olan tipte ise, alveollere % 100'e yakın oksijen içeren gaz karışımı verilmesini sağlayabilir. **Oksijen çadırı** oksijenin çadır boşluğuna yüksek hızda verilmesini gerektirir ve israfa neden olur; bu nedenle tercih edilmez. Ventüri maskesi ile yüksek akımda %24-%50 arası oksijen vermek mümkündür.

Yüzde 100'e yakın oranda oksijen içeren hava karışımı inhalasyonu, hipoventilasyona neden olur; arteriyel CO_2 düzeyinde hafif bir artma olur. Bu, kemoreseptörler üzerindeki uyarıcı tonusun ve hipoksik vazokonstriksiyonun ortadankalkmasına ve ventilasyon perfüzyon dengesizliğinin artmasına bağlıdır. Kan karbon dioksid düzeyindeki hafif yükselme, başlangıçtaki hipoventilasyonun ortadan kalkmasına yol açar. $PaCO_2$'nin yükselmesinin nedeni, plazmada çözünmüş oksijen düzeyi artınca dokuların, plazmadaki oksijeni daha fazla kullandıkları için, Hb'den daha az oksijen çekmeleri, dokulardan geçerken oluşan indirgenmiş Hb düzeyinin böylece azalmış olması ve

sonuçta Hb'ye bağlanmak suretiyle dokulardan akciğere CO_2 taşınmasının yavaşlamasıdır (dokulardaki CO_2 ancak indirgenmiş Hb'ye bağlanabilir).

Oksijen inhalasyonu, normal kimselerde kan basıncında genellikle değişme yapmaz. Kalp hızında ve debisinde hafif düşme olur. Koroner ve serebral damar yataklarında rezistans hafif artar; akciğerlerde ise vazodilatasyon oluşur. Oksijen inhalasyonu fizyolojik koşullarda hücre metabolizmasında belirgin bir değişiklik oluşturmaz.

Oksijen lipofilik bir maddedir; vücutta biyolojik membranları pasif difüzyonla kolayca geçer. Ciltten geçemez; ancak prematüre (preterm) bebeklerde keratin tabakası tam oluşmadığı için perkutan O_2 absorpsiyonu olur; bunların, yüksek oksijenli ortama konuldukları zaman, gereksinimlerinin % 20'sini cilt yoluyla sağladıkları bulunmuştur.

Kullanıldığı yerler: Oksijen'in en yaygın kullanılış yeri akut veya kronik akciğer hastalığı ya da başka türlü hastalığı olan **hipoksili olgulardır.** Doku hipoksisinin bazı şekilleri dışında, **hipoksinin bütün türlerinde** oksijen inhalasyonu, belirtileri az veya çok düzeltebilir. Hipoksiye yol açan primer nedenin düzeltilmesi de ihmal edilmemelidir.

Hipoksili olgular dışında da kullanılır. Anesteziyolojide anestezik gazlarla ve sıvı anestezik buharıyla karışım (mikstür) halinde onların taşıyıcısı olarak uygulanabilir. İleus ve mide atonisine bağlı abdominal distansiyon, pnömotoraks ve hava embolilerinde olduğu gibi, **vücutta toplanmış havanın hacminin kısa zamanda ufaltılması** için, yeterli bir süre % 100 oksijen inhalasyonu yaptırılır. Bu uygulama sonucu, toplanmış havanın içindeki azot kana geçerek akciğerlerden atılır ve onun yerini oksijen alır; inhalasyon kesilince oksijen toplandığı yerden kolayca absorbe edilir ve distansiyon veya diğer durumlar ortadan kalkar.

Kriz şeklinde gelen çok şiddetli bir başağrısı şekli olan "cluster" baş ağrısında 30 dakika süre ile 8-10 L/dak hızında % 100 oksijenin maske ile uygulanmasının başağrısını giderdiği bildirilmiştir.

Evde oksijen uygulanması: Son zamanlarda bazı ülkelerde içine, yüksek basınçlı oksijen doldurulmuş, hafif metalden yapılmış küçük bir silindir ile özel maskelerden oluşan **"ev oksijen takımları** (domiciliary oxygen set) eczanelerde pazarlanmaya başlanılmıştır. Böylece oksijen tedavisi sadece hastanelerde yapılan bir uygulama olmaktan çıkmıştır. Bu silindirlerden, oksijen 2 litre/dakika hızında çıkar ve maske içinde % 28'lik konsantrasyon oluşturur. Ev oksijen takımları, evlerde **nebülizörden inhalasyon** yapılacak ilaçların uygulanmasında, akut astma nöbetinin tedavisinde olduğu gibi, nebulizörün püskürtücü gaz kaynağı olarak da kullanılır (bkz. 52. Konu). Sözkonusu takımlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanların tedavisinde kullanılabilir ve her gün belirli süre (15 saat kadar) uyulama yapılması ile hastaların ömrü uzatılabilir; ancak pahalı bir uygulamadır. Ayrıca evlerde oksijen uygulaması için havadaki oksijeni % 95'e kadar konsantre ederek veren **"oksijen konsantratörleri"** de yapılmıştır.

Yan tesirleri: Oksijen tedavisinin başlıca yan tesirleri şunlardır:

(i) Pulmoner atelektazi veya vakum oluşması: Oksijen inhalasyonu sırasında azot düzeyi azalan ve onun yerine oksijen ile dolan alveol bölgelerinde, bu bölgeye giden bronşun lezyonla kapanması halinde, oksijen çabuk absorbe edilir ve lokal atelektazi oluşur. Aynı durum orta kulak ve paranazal sinuslarda olduğunda, bu boşlukların kapanması ve hapsedilen O_2'nin absorpsiyonu sonucu kısmi bir vakum ve buna bağlı ağrı oluşur.

(ii) Oksijen apnesi: Hipoksi hallerinde veya santral sinir sistemini deprese eden (morfin ve benzerleri gibi) ilaçlarla zehirlenmelerde solunum merkezinin, doğal uyaranı olan CO_2'ye duyarlığı azalmıştır; solunumun sürdürülmesi hipoksiye bağlı olarak artan **kemoreseptör stimülasyonu** ile refleks şekilde sağlanır. Oksijen inhalasyonu, PaO_2'yi yükselterek solunum merkezi üzerindeki refleks stimülasyonu kaldırır ve solunum durmasına (apne'ye) neden olur.Bu tehlike, hipoksi hallerinde oksijen inhalasyonu için bir kontrindikasyon nedeni değildir; ancak, bu olayı önlemek için oksijen inhalasyonu, **ventilatör kullanarak yapılan mekanik ventilasyonla birlikte uygulanmalıdır.**

(iii) Retrolental fibroplazi: Doğum ve perinatal dönemde, syanoz nedeniyle yüksek konsantrasyonda oksijenle uzun süren tedavi uygulanan prematüre yenidoğanlarda bazen görülen retina zedelenmesidir, körlükle sonuçlanabilir. Solunum havasındaki oksijen konsantrasyonu, yenidoğanın asfiksisini düzeltmeye elverişli minimum düzeyde tutulursa, bu komplikasyon büyük ölçüde önlenebilir. Daha önceden geçirilmiş retina bozukluğu bulunan erişkinlerde de hiperbarik oksijen uygulaması retina zedelenmesi yapabilir.

Oksijen zehirlenmesi: Oksijen özellikle solunum yolları ve santral sinir sistemi (SSS) üzerinde toksik etki gösterir. **Normal atmosferik basınç altında** yaklaşık 12 saatten uzun bir süre, solunum havasında % 80 veya daha yukarı konsantrasyonda oksijen inhale eden hastalarda, üst solunum yollarının tahrişine bağlı olarak burun tıkanıklığı ve boğaz ağrısı olur; ayrıca trakeobronşit, vital kapasitede azalma, akciğer konjestiyonu, alveolit ve atelektazi oluşabilir; solunum yolları mukozasındaki mukosiliyer transport durur.

İki atmosfer veya daha yukarı basınçta inhale ettirilen oksijen ise birkaç saat içinde başlayan reversibl SSS bozukluğu belirtilerine neden olur. Erken belirtiler substernal sıkıntı, ekstremitelerde parestezi, bulantı ve kusma, malez ve yorgunluk halidir. İleri dönemde bilinç kaybı ve konvülsiyonlar olur. Memeli deney hayvanlarının 2 atmosfer oksijen basıncına sürekli olarak maruz kalmaları sırasında, 12-24 saat içinde öldükleri bulunmuştur. Fakat bu basınçtaki oksijene toplam süre aynı olacak şekilde intermitent bir şekilde maruz kalmaları, oksijen toksisitesini azaltır. Hiperbarik oksijene intermitent olarak maruz kalmanın, oksijen toksisitesine karşı tolerans oluşumuna yol açtığına genellikle inanılmaktadır.

Oksijen zehirlenmesinin altında yatan temel bozukluk, dokularda oksijen konsantrasyonunun artması (**hiperoksi**) sonucu, konsantrasyona bağımlı bir biçimde, hücre içinde aşırı miktarda **reaktif (serbest) oksijen radikallerinin** oluşması ve bunların sitotoksik nitelikleri nedeniyle hücreleri zedelemesidir; bu olaya **hiperoksik zedelenme** denir.

Reaktif (serbest) oksijen radikalleri

Söz konusu radikallerin başlıcaları oksijenin dokularda belirli koşullarda kısmen indirgenmesi sonucu oluşan çok kısa ömürlü ve güçlü oksidleyici nitelikli **oksijen metabolitleri** olan aşağıdaki 4 maddedir: **hidrojen peroksid (H_2O_2), superoksid anyonu ($O_2^-\bullet$), hidroksil radikali ($OH\bullet$) ve singlet oksijen.** Bunlardan en reaktif ve en sitotoksik olanı **hidroksil radikali**dir, serbest demir iyonunun katalizör etkisi altında hidrojen peroksidden aşağıdaki reaksiyonla da oluşur (Haber-Weiss reaksiyonu):

$$H_2O_2 + H^+ + Fe^{2+} \rightarrow OH\bullet + H_2O + Fe^{3+}$$

Bu radikal, superoksid anyonu ile hidrojen peroksidin etkileşmesi sonucu aşağıdaki reaksiyonla da oluşur:

$$O_2^-\bullet + H_2O_2 + H^+ \rightarrow OH\bullet + O_2 + H_2O$$

Hidroksil radikalleri, Cl- ile reaksiyona girerek dokuda diğer bir sitotoksik madde olan **HOCl (hipoklorik asid)** oluşturabilir. Superoksid anyonu, damar endotelinde endojen nitrik oksid (NO) (bkz. 88. Konu) ile reaksiyona girerek, daha fazla sitotoksik olan **peroksinitrit (ONO-) ve sonra peroksinitröz asid** oluşturur.

Reaktif oksijen radikalleri, artan oksijen parsiyel basıncı sonucu konsantrasyona bağımlı olarak birçok hücre türünde ve özellikle alyuvarlar, damar endotel hücreleri ve iltihap hücrelerinde artmış miktarlarda oluşur. Bu maddeler; sitoplazmik membranın ve hücre-içi organel membranının lipidlerinin peroksidasyonuna ve membran permeabilitesinin artmasına, enzimlerin ve sitostrüktürel proteinlerin sulfidril gruplarının oksidlenmesine ve çapraz-bağlanmasına, enzimlerin inaktivasyonuna, bu arada antiproteazların inhibisyonu sonucu dirençli proteolitik enzimlerin aktivasyonuna, DNA yapısının bozulmasına ve kırılmasına **(mutasyona)** ve mukopolisakkaridlerin depolimerizasyonuna neden olurlar (Şekil 53.3). **Lipid peroksidasyonu** membran yapısını bozduktan başka, oluşan lipid peroksidler (L00•), iltihap hücrelerine karşı kemotaktik oldukları için bu hücreleri dokuya çekerek inflamatuvar reaksiyon oluştururlar. Radikaller proteoglikan ve glikozaminoglikan moleküllerinde de oksidatif zedelenme yaparlar. Hücrede iyon transportunu ve transmembranal potansiyeli bozarlar. Radikal oluşma hızının derecesine, antioksidan savunma mekanizmalarının etkinlik derecesine ve diğer özelliklere göre, **hücre türlerinin reaktif oksijen radikallerinin toksisitesine duyarlığı farklıdır.**

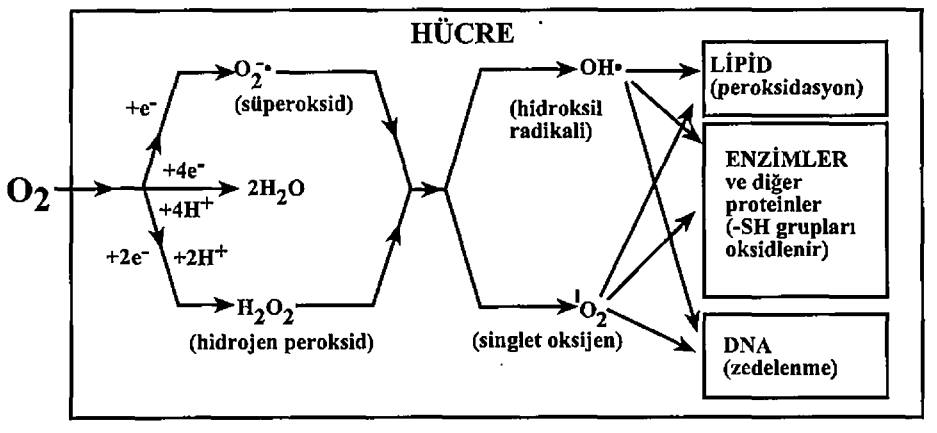
Vurgulanması gereken bir nokta, serbest oksijen radikallerinin, **hücrelerde hiperoksi olmaksızın da,** fizyolojik olaylar veya patolojik olaylar sonucu meydana gelmesidir. Hiperoksi varsa, bu olayların radikal oluşturmasını potansiyalize eder. Sözkonusu radikalleri oluşturan fizyolojik olaylar mitokondriyel ve mikrozomal elektron transport zincirleri ve oksidan enzimlerin katalize ettiği olaylardır (ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipoksijenaz, monoamin oksidaz, indolamin ve triptamin dioksijenazlar ve galaktoz oksidaz gibi).

Patolojik olaylar sırasında hücrede aşırı miktarda reaktif oksijen radikali oluşması **"oksidatif stres"** olarak tanımlanır. Bu durumun tipik bir örneği, **"iskemi/reperfüzyon" olayıdır.** İskemi ve ardından hemen reperfüzyon (iskemik dokunun yeniden kanlanması) olaylarının meydana geldiği klinik durumlarda (şok ve şokun düzeltilmesi, myokard infaktüsünda trombolitik ilaç ya da balon anjiyoplasti uygulayarak tıkanmış koroner dalının açılması, organ transplantasyonu, iskemik ekstremitenin revaskülarizasyonu ve barsaktaki tıkanıklığın açılması gibi) ya da deneysel olarak bir organın arterinin klamplanması ve kısa bir süre sonra birden klampın açılması gibi durumlarda bu olaylardan etkilenen dokulardaki hücrelerde belirgin oksidatif stres oluşur. Bunun nedeni iskemi sırasında **ksantin oksidaz (XO)** enziminin sentezinin, etkinliğinin ve substratlarının artması ve böylece, enzimin reperfüzyon sırasında dokuda konsantrasyonu birden artan oksijeni aşırı miktarda superoksid anyonuna dönüştürmesidir. İskemi sırasında ksantin oksidaz oluşumu, hücre içinde konsantrasyonu artan Ca^{2+}'un **kalsiyuma-bağımlı proteazı** aktive etmesi ve bu enzimin ksantin dehidrojenazı ksantin oksidaza dönüştürmesi sonucu da artar. Ayrıca bu sırada adenozin trifosfat (ATP)'nin adenozin monofosfata yıkılması ve onun da ksantin ve hipoksantin gibi ksantin oksidaz substratlarına dönüşmesi artar. Bu tanımlanan olaylar aşağıdaki denklemle gösterilebilir:

$$\text{Ksantin veya hipoksantin} + H_2O + O_2 \xrightarrow{XO} \text{ürik asid} + 2O_2^-\bullet + 2H^+$$

Ksantin oksidaz, allopurinol adlı ilaçla inhibe edilir.

Fagositik hücrelerin mikropları fagosite edip yok etmesi sırasında da bol miktarda serbest oksijen radikali oluşur *(respiratuvar "burst" olayı)*; bu durum, fagositlerin **NADPH** oksidaz enziminin aktive edilmesine bağlıdır.



Şekil 53.3 Hücrelerde moleküler oksijen'den superoksid, su ve hidrojen peroksid oluğumu ve süperoksid'in hidrojen peroksidle reaksiyona girmesi sonucu sitotoksik hidroksil radikali ve singlet oksijen meydana gelmesi.

İnsanda da NADPH oksidaz güçlü bir superoksid anyonu üreticisidir.

Ayrıca **çok sayıda eksojen faktör** de hücrelerde serbest oksijen radikali oluşumunu artırır (sigara dumanı, iyonizan radyasyon, nitrojen dioksid, ozon, azot protoksid, güneş ışığı, ısı şoku ve glutatyonu oksidleyen maddeler gibi). Bazı ilaçların (asetaminofen ve karbon tetraklorür gibi) oksidasyonu sırasında veya redoks "cycling"i yapan doksorubisin,alloksan ve paraquat gibi maddelerin yıkımı sırasında da bu radikaller oluşur.

Antioksidan savunma mekanizmaları: Hücrelerde ve ekstraselüler sıvıda sitotoksik oksijen radikallerini zararsız duruma getirmeye çalışan **antioksidan savunma mekanizmaları** vardır. Bu mekanizmalar normal biyokimyasal olaylar sırasında az miktarda oluşan radikalleri nötralize edebilirler. Ancak hiperoksi, iskemiden sonra reperfüzyon, dokularda reaktif oksijen radikalleri oluşturan ksenobiyotiklere (tütün dumanı, ozon, asbest vb. gibi) maruz kalma ve bu radikaleri bol miktarda oluşturan aktive edilmiş nötrofiller ile diğer fagositlerin dokuda toplanması gibi durumlarda **oksidan/antioksidan dengesi bozulursa** antioksidan mekanizmalar tükenir (deplesyon); sonuçta sitotoksik radikal etkinliği artar ve hücre zedelenmesine ve ölümüne yol açar. Antioksidan **savunma mekanizmalarının başlıcaları** şunlardır: **(i)** Reaktif oksijen radikallerini **daha az toksik ürünlere dönüştüren antioksidan enzim sistemleri:** katalaz, superoksid dismutaz ve glutation redoks siklusu enzimleri (glutation peroksidaz, GSH reduktaz, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz vb. gibi). **(ii)** Radikalleri **yakalayıp nötralize eden antioksidan maddeler ("scavengers"):** İnsanda hücre membranında oksidanın yapacağı zedelenmeyi önleyen **E vitamini (alfa-tokoferol),** hem ekstraselüler sıvıda ve hem de hücrede anti-oksidan etkinlik gösteren ve antiproteazların oksidanlarla inaktivasyonunu önleyen **askorbik asid (C vitamini), indirgenmiş glutation (GSH), ürik asid, beta-karoten (pro-vitamin A), taurin ve yüksek molekül ağırlıklı antioksidanlar olan mukus ve albumin, (iii)** Reaktif oksijen radikallerinin **oluşmasını önleyen ve oluşanın yayılmasını engelleyen (kompartmantalize eden) sistemler:** Bunlar hidrojen peroksid ve superoksid anyonundan hidroksil radikali oluşmasını sağlayan Haber-Weiss reaksiyonunu katalize eden demir ve bakır iyonunu hücrede ve plazmada bağlayan **ferritin, transferin, laktoferin ve seruloplazmin** ve mitokondrilerde doğal olarak oluşan radikalleri suya indirgeyen **mitokondriyel sitokrom oksidazdır.**

Enzim-dışı antioksidan ve yağda çözünür bir vitamin olan **E vitamini** hücre membranında yerleşmiştir ve oksijen radikallerinin lipid peroksidasyonu yapmasını engeller. **A vitamini** ve beta-karoten, zincir reaksiyonu-kıran antioksidanlardır ve ayrıca singlet oksijeni doğrudan yakalarlar (nötralize eder). Askorbik asid nötrofillerdeki oksidanları, hidroksil radikalini ve hidrojen peroksidi yakalar. **İndirgenmiş glutatyon** (GSH), hücrelerde (özellikle karaciğerde) sistein, glisin ve glutamik asidden sentez edilen bir tripeptiddir; reaktif oksijen radikallerini ya doğrudan ya da yukarıda değinildiği gibi enzimatik olarak yakalar. Enzimatik ve enzim-dışı antioksidan mekanizmalar genellikle tek başlarına değil, birbiri ile yakından etkileşerek bir **batarya halinde** çalışırlar. Şöyle ki **askorbik asid ve GSH,** lipid peroksid (L00•) ile reaksiyona girerek onu normal (LOOH) durumuna getirirler; ayrıca, bu sırada oksidlenmiş olan E vitaminini, tekrar indirgenmiş (aktif) E vitaminine dönüştürürler. Başka bir deyişle **E vitamini siklusunun** sürdürülmesini sağlarlar.

Savunma mekanizması enzimlerinden olan **superoksid dismutazın** katalize ettiği ilk basamaktaki reaksiyon aşağıdaki şekilde olur:

$$2\ O_2^-\bullet + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

Meydana gelen H_2O_2, ufak miktarda ise **indirgenmiş glutation peroksidaz** (GPO) tarafından suya ve O_2'ye dönüştürülerek yok edilir; eğer fazla miktarda oluşmuşsa, daha ziyade **katalaz** ile ve aynı şekilde yok edilir. Superoksid radikalinden yukarıda gösterildiği şekilde oluşan H_2O_2 yokedilemezse, vücuttaki demir (ferro) ve bakır iyonları tarafından hidroksil radikaline dönüştürülür.

Glutatyon peroksidaz, glutatyonu oksidlerken hidrojen peroksidi suya dönüştürür. Oksidlenmiş glutatyonun (GSSG), indirgenmiş (aktif) glutatyona (GSH'ye) çevrilmesi **glutatyon redüktaz** (GR) enzimi tarafından yapılır. Glutatyonla ilgili oksidlenme ve indirgenme reaksiyonları aşağıdaki gibidir:

$$H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{GPO} GSSG + 2H_2O$$

$$GSSG + NADPH + H^+ \xrightarrow{GR} 2GSH + NADP^+$$

Serbest oksijen radikallerinin, myokard infarktusu sırasında ortaya çıkan iskemiye ve trombolitik tedavi sırasında ortaya çıkan reperfüzyona bağlı olarak meydana gelen **myokard zedelenmesinin patojenezindeki önemine** 45. Konu III. kısımda değinilmiştir. Superoksid dismutaz enzimi DNA rekombinasyonu teknolojisi ile elde edilmeye başlanmış ve hayvanlardaki deneylerde infarktus alanını ufalttığı ve reperfüzyona bağlı bozuklukları düzelttiği bulunmuştur. Bu enzim iltihap dokusunda meydana gelen serbest oksijen radikallerini nötralize ettiği için halen romatoid artrit tedavisinde de denenmektedir.

HİPERBARİK OKSİJEN UYGULAMASI

Normal atmosferik basıncın üstündeki, fakat üç atmosferi aşmayan basınçlarda ve bu işlem için yapılmış odacıklarda oksijen inhale ettirilmesine, **hiperbarik oksijen uygulaması** denilir. Bu durumlarda, kanda Hb ile taşınan O_2 konsantrasyonunda bir yükselme olmaz. Çünkü normal koşullarda Hb zaten, yaklaşık % 97 oranında doymuş durumdadır; fakat **plazmada çözünmüş olarak taşınan O_2 düzeyi** artar. Örneğin normal basınçta % 100 oksijen uygulandığında bu fraksiyonun düzeyi % 2 hacim dolayında olduğu halde, 3 atmosferlik basınç altında bu değer % 6.2 hacime yükselir. Böyle bir durumda dokular, kanda çözünmüş oksijenle gereksinimlerini karşılarlar ve oksihemoglobinden oksijen almazlar. Dokularda Hb'nin yeterince oksijensizlenememesi (indirgenememesi), oralardan akciğerlere indirgenmiş Hb ile yapılan karbon dioksid transportunu azaltır, vücut sıvılarında CO_2 birikir ve hiperkarbi gelişir. Tedavi sırasında arteriyel kısmi oksijen basıncı 2000 mmHg, doku düzeyinde ise 200-400 mmHg'ye ulaşır.

Hiperbarik oksijen tedavisi giderek artan bir şekilde klinik uygulamaya girmiştir. A.B.D.'deki istatistiklere göre 1971'de uygulama yapılanların sayısı 300'ü geçmezken 1988'de 12.000'i geçmiştir. Tek kişilik odalarda uygulanabildiği gibi, 2-14 kişilik odalarda da uygulanabilir. Tedavi süresi 2-8 saat arası olup, günde 1-3 kez uygulanır. **Hiperbarik oksijenle tedavinin temel ilkesi,** genel **hücresel oksijen yetmezliğinin** egemen patojenik etken olduğu birçok hastalık veya sendromda, dokuların yeterli oksijen almasını sağlamaktır.

Bu tedavinin **başlıca indikasyonları** şunlardır:

(i) Deniz altında kalanların yüzeye çıktıklarında meydana gelen **dekompresyon hastalığının tedavisi:** Bu durumda; deniz altındaki yükselmiş basınçta, kanda parsiyel basıncı yükselen havadaki azot, dekompresyon sırasında mikrovaskülatür ve doku içinde gaz habbeleri oluşturur ve doku dolaşımını bozarak doku hipoksisine yol açar. Ayrıca habbelerin damar endotelini aktive etmesi sonucu, bakteri endotoksinlerinin yaptığına benzeyen bir reaksiyon oluşur. Hiperbarik oksijen uygulama, hem rekompresyon sağlayarak ve hem de dokudan ve mikrovaskülatürden azotun eliminasyonunu hızlandırarak (verilen oksijen azotun yerini alır ve dokuda tüketilir) terapötik etkinlik gösterir. **(ii) İyatrojenik hava embolizminin tedavisi:** Bu durum nöroşirürji veya kardiyovasküler cerrahi girişimleri, akciğer iğne biyopsisi, diyaliz ve anjiyografi sırasında iyatrojenik olarak ve nüfuz edici travma (bıçaklama vb.) sırasında noniyatrojenik olarak meydana gelir. Dekompresyon hastalığı için belirtilen tedavi yaklaşımı kullanılarak tedavi edilir. **(iii) Lokal veya jeneralize dolaşım yetmezliği halleri** (koroner veya serebral tromboz, dolaşım şoku ve akut akciğer ödemi gibi). **(iv) Anaerobik bakteri infeksiyonları** ve bunlara bağlı gazlı gangrenler. **(v) Karbon monoksid (CO) zehirlenmesi:** Bu durumda CO, kanda hemoglobine bağlanarak kanın oksijen taşıma ve dokuya verme kapasitesini bozar ve ayrıca hücrelerdeki metal içeren oksidazları ve proteinleri bozarak doku hipoksisi yapar. Hiperbarik oksijen uygulanması CO'nun kan ve dokudaki bağlanma yerlerinden ayrılmasını ve akciğerlerden eliminasyonunu hızlandırır. **(vi) Defektif yara nedbeleşmesinin hızlandırılması ve osteoradyonekrozun tedavisi:** Diyabet, periferik venöz staz, periferik arter hastalıkları, ağır yanık ve benzeri durumlarda meydana gelen nedbeleşmesi güç yaraların ve aşırı X-ışınına maruz kalmaya bağlı osteoradyonekrozun tedavisinde hiperbarik oksijen tedavisi denenmektedir. **(vii) Radyasyonla tümör tedavisine yardımcı olarak kullanılışı:** Tümörlerin büyümesi sonucu orta kısmında dolaşım zayıflar ve oradaki hücreler hipoksik kalırlar. Bu hipoksik hücreler radyasyonla yokedilmeye dirençlidirler. Hiperbarik oksijen inhalasyonu, tümörün orta kısmında PO_2'yi artırır ve tümör hücrelerini radyasyona duyarlı hale getirdiğinden radyasyonla tedaviye yardımcı olarak denenebilir.

Hiperbarik uygulamanın başlıca **sakıncaları şunlardır**: (i) Orta kulak barotravması en sık görülen komplikasyondur. Oksijen toksisitesi hiperbarik uygulamada çok kolay gelişir. Nadiren pnömotoraks gibi pulmoner barotravma görülebilir. Tekrarlanan hiperbarik oksijen tedavisi progresif bir myopi yapabilir; bu, genellikle geri-dönüşlü niteliktedir. Ayrıca **katarakt ve retina zedelenmesine** yol açabilir. Nadiren konvülsiyonlara ve beyinde kalıcı lezyonlara yol açabilir. (ii) Ortam basıncı 4 atmosfere çıktığında daha belirgin olmak üzere hiperbarik uygulama **azot narkozuna** neden olur. Bu, alkol sarhoşluğuna benzeyen bir durumdur; yüksek basınçta vücut sıvılarında bu arada SSS'de parsiyel basıncı artan azota bağlıdır. Oksijen zehirlenmesinin aksine, azot narkozu çok çabuk başlar. Deney hayvanlarında hiperbarik oksijen uygulanmasının fötus üzerinde zararlı etkisi olduğu bulunmuşsa da, CO zehirlenmesinin tedavisinde olduğu gibi kısa süreli uygulamanın gebe kadınlarda fötusa zararlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

KARBON DİOKSİD

Karbon dioksid çelik silindirler içinde, basınçla sıvılaştırılmış olarak ya saf halde veya % 5-7 oranmda oksijen ile karıştırılmış bir şekilde bulunur.

Karbon dioksid tedavide oksijen kadar geniş ölçüde kullanılmaz. Uygulanması bir maske aracılığı ile kısa süreli olarak yapılır. Karbondioksid uygulanmasının basit bir yöntemi, hastayı geniş bir kese kağıdı içine solutmak suretiyle, soluğu içinde çıkardığı CO_2'nin tekrar inhalasyonunu sağlamaktır; bu tür uygulama birkaç dakikadan daha uzun sürmemeli ve gözetim altında yapılmalıdır.

Karbon dioksid geçmişte birçok indikasyonda kullanılmıştır (bkz. 11. Baskı), s. 619). Halen kullanıldığı tek ve nadir bir indikasyon, hipokalsemik tetani ile seyreden **respiratuvar alkaloz** olgularında hasayı kese kağıdı içine solutmak suretiyle yapılan uygulamadır. Bu durumda hastanın nefesiyle verdiği karbon dioksid kese kağıdı içinde birikir ve hasta CO_2 oranı yükseltilmiş havayı solur.

İnatçı hıçkırık durumunda CO_2 inhalasyonu hıçkırığı kesebilir. Fakat bir kateterle farenks'in tahriş edilmesi de etkili olabilir.

Karbon dioksid inhalasyonu kardiyovasküler sistemi ve SSS'ni belirgin şekilde etkiler. Direkt etkisiyle damarlarda dilatasyon yapar ve kalbin kontraktilitesini, atış hızını ve debisini azaltır. Fakat SSS'deki sempatik merkezleri stimüle ederek sempatik hiperaktivite yapar; bu durum kardiyovasküler sistemi, direkt etkilerine göre zıt yönde etkiler. Beyin damarlarında daima vazodilatasyon yapar. Kafa içi basınç artışına neden olur ve bu nedenle kafa içi basınç artışı olan olgularda kullanımı kontraendikedir. Kardiyovasküler sistem üzerindeki net etkisi, dolaysız ve dolaylı etkiler arasındaki dengeye bağlıdır. Düşük konsantrasyonda (% 5-7) inhale edildiğinde CO_2, SSS'ni deprese eder; deney hayvanlarında konvülsiyon eşiğini yükselttiği gösterilmiştir. Yüksek konsantrasyonda, karbon dioksid SSS'ni stimüle eder, konvülsiyonlara neden olabilir.

HELYUM

Tedavi gazları içinde dansitesi en düşük olan (oksijen 1.429, helyum 0.179) inyert bir gazdır. Tıpta az sayıda indikasyonda kullanılır. Suda çözünürlüğü azotunkinin yarısı, lipidlerdeki çözünürlüğü ise onunkinin 1/3'ü kadardır. Sağlanması zor olan bir gazdır.

Larenks, trakea ve büyük bronşların organik lezyonlarında, normal durumda bu yerlerden laminer akım şeklin-

de geçen hava akımı, anaforlu (turbulent) hale dönüşür, ve hava yolunun direnci artar. Tıkanıklık, ventilasyonu ileri derecede bozuyorsa, **helyum içindeki % 20-30'luk oksijen** karışımı (heliox gazı) inhale ettirilir. Bu karışım, dansitesi düşük olduğundan, pek anafora neden olmaz, ventilasyonun daha verimli olmasını ve daha az eforla yapılmasını sağlar. Çocuklarda, bası, ekstübasyon sonrası stridor ve krup gibi üst havayolu tıkanıklıklarında; bronşiolit, astım veya solunum sıkıntısı sendromu (respiratuar distres sendromu) gibi alt havayolu tıkanıklıklarında; bronkopulmoner displazi tedavisinde kullanılabilir. Erişkinlerde üst havayolu tıkanıklıkları, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmelerinde yeri vardır. Tedavi sırasında etkisi hemen başlar ve hissedilir.

Helyum ayrıca tanı veya araştırma amacıyla da kullanılır; spirometre ile akciğerlerin difüzyon kapasitesinin ve fonksiyonel rezidüel hava hacminin ölçülmesine yarar. Yöntem spirometre değil, bu nedenle bu ifadeyi kaldırdım.

Tıp dışında, helyum, su altındaki basınçlı odacıklarda yapılan çalışmalarda kullanılır. Bu durumda odacığın havasındaki azot, çalışma sırasında azot narkozuna ve daha sonra basınç düşürüldüğü zaman, oluş mekanizması yukarıda açıklanan **dekompresyon hastalığına** yol açar. Bu çalışmalarda oksijen yanında, azot yerine suda ve lipidlerdeki çözünürlüğü az olan helyum kullanılırsa, azot narkozu ve dekompresyon hastalığı olasılığı ortadan kalkar. Azot narkozu 5 atmosferlik basınçta tehlikeli boyutlara ulaştığı için odacığın hava basıncını daha fazla yükseltmek mümkün olmaz. Oysaki helyum, ancak 30 atmosferik basınçtan sonra belirgin narkoz yapar; bu nedenle su altında, helyum ile daha derinde ve daha güvenilir şekilde çalışmak mümkündür.

NİTRİK OKSİD

Kokusuz ve renksiz bir gaz olan nitrik oksid (NO) doğal bir vazodilatatördür. Endojen NO, damar endotel hücrelerinde endotelial NO sentaz (eNOS) tarafından L-arjininden sentezlenir. NO, hücre sitoplazması içindeki guanilil siklaz enzimini aktive ederek siklik guanozin monofosfatı (cGMP) arttırır ve intraselüler kalsiyum düzeyini azaltarak prekapiller arteriollerde düz kas gevşemesine yani vazodilatasyona neden olur. İnhalasyon yolu ile verildiğinde selektif olarak pulmoner vasküler yatakta dilatasyona yol açar. Pulmoner vazodilatasyon yaklaşık 10 ppm (milyonda bir parça) dozunda gerçekleşir. Doz-etkinlik ilişkisi bulunmamaktadır. NO'nun diğer etkileri düz kas proliferasyonunun ve trombosit agregasyonunun baskılanmasıdır. Endojen NO'nun yarılanma ömrü 0.1-5 saniye iken, inhale NO'nun yarılanma ömrü 5-80 ppm dozları arasında 15-30 saniyedir. İnhale NO, hemoglobine bağlanıp pulmoner kapillerlerde nitrozilmethemoglobin oluşumu ile hızla inaktive olur. Bu nedenle, inhale NO'nun vücutta sistemik yayılımı çok kısıtlı olup, etkisi çoğunlukla pulmoner vasküler yatak üzerindedir. İnhale NO'nun yaklaşık % 70'i 48 saat içinde idrarda nitrat olarak itrah edilir.

Gerek idyopatik (primer), gerekse de sekonder **pulmoner arteriyel hipertansiyon** (PAH) patogenezi tam olarak aydınlatılamamışsa da, azalmış NO aracılıklı vazokonstriksiyon, azalmış vasküler yatak tekrar oluşumu (remodelling) ve artmış tromboz, sorumlu tutulan mekanizmalardan bazılarıdır. İdyopatik PAH'da endotel kaynaklı vazodilatör (prostasiklin, NO, vs.) ve vazokonstriktörler (endotelin-1, tromboksan A2, vb.) arasında vazodilatörler aleyhine dengesizlik söz konusudur. Bunun yanında NO, vasküler düz kas ve endotel hücre proliferasyonunu inhibe ederek, apoptozise neden olmaktadır. Dolayısıyla NO azalması profilerasyon ve vasküler tekrar oluşumu arttırmaktadır. NO, trombosit adezyon ve agregasyonunu da inhibe etmekte, NO azalması ise tromboza neden olmaktadır.

Günümüzde PAH tedavisinde uzun süreli inhale NO kullanımı, pratik uygulamada güçlük ve alternatif tedavilerin bulunması gibi nedenlerle birinci seçenek tedavi olarak gündemde değildir. Erişkinlerde PAH'da NO, sadece hastanın kalsiyum kanal blokör tedavisinden yarar görüp görmeyeceğini anlamak için yapılan akut vazodilatör testi (vazoreaktivite testi) için kullanılmaktadır. Bu testte, hastanın temel ve 10-80 ppm NO'yu 5-10 dakika inhalasyonu sonrası hemodinamik değişkenleri ölçülür. Verilen yanıtın, bir kalsiyum kanal blokörü ilaç olan nifedipin'e yanıtı öngörmede duyarlılık ve özgüllüğü bazı çalışmalarda %88-100'ü bulabilmektedir. Vazoreaktivite testinde NO'nun kullanılması, diğer vazodilatörlere oranla sistemik yan etkilerinin çok az olması nedeniyle tercih nedenidir.

Günümüzde inhale NO, akut PAH gelişen bazı sendrom ve durumlarda kullanılmaktadır. Akut solunum sıkıntısı sendromunda (ASSS; akut respiratuvar distres sendromu) inhale NO'nun pulmoner vasküler basıncı azalttığı ve oksijenlenmeyi (oksijenasyonu) düzelttiği gösterilmiştir. ASSS'de inhale NO, intravenöz olarak uygulanan epoprostenol ve prostasiklin (prostaglandin I_2) gibi diğer vazodilatör ajanlara üstündür çünkü diğer intravenöz vazodilatörler hipoksik vazokonstriksiyon mekanizmasını antagonize ederek, oksijenlenmeyi olumsuz yönde etkiler iken, inhale NO sadece ventile alveollere ulaşıp, selektif vazodilatasyona yol açarak ventilasyon-perfüzyon dengesini düzeltir. Ancak, ASSS'de NO'nun oksijenlenme üzerindeki olumlu etkisi sınırlı ve kısa sürelidir.

İnhale NO, kabul edilir doz aralığında kullanıldığında, genellikle güvenilir bir ilaçtır. Ancak yine de bazı teorik yan tesirleri vardır. Methemoglobinemi nadir olarak görülebilir. Hastalarda methemoglobin düzeyleri izlenmelidir. NO ve okside ürünleri (özellikle NO_2) alveolar ve vasküler dokuya toksik etki gösterebilirler. NO'nun toksik ürünlere oksidasyonunu önlemek için, 1000 ppm'yi aşmayan konsantrasyonlarda nitrojen ile birlikte depolanması ve ancak uygulama sırasında oksijen ile karıştırılması önerilmektedir. Ortamda NO ve nitrojen dioksid ölçümleri de yapılmalıdır. NO'nun immün sistem baskılayıcı etkisi vardır. Dolayısı ile nozokomial enfeksiyon riskini arttırabilir. Renal fonksiyonlarda bozulma ve mutajenik etkisi de vardır. Ani kesilmesinde ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksemide artış ve pulmoner vasküler basınçta artış olabilmektedir.

VI. BÖLÜM

SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR ve ANESTEZİYOLOJİDE KULLANILAN BAZI İLAÇLAR

54. KONU SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİNİN TEMELLERİ, 651
55. KONU GENEL ANESTEZİNİN FARMAKOLOJİK YÖNÜ VE GENEL ANASTEZİKLER, 690
56. KONU LOKAL ANESTEZİKLER, 710
57. KONU NÖROMÜSKÜLER BLOKE EDİCİ İLAÇLAR, 724
58. KONU SANTRAL ETKİLİ KAS GEVŞETİCİLER, 735
59. KONU HİPNOSEDATİF İLAÇLAR I: GENEL ÖZELLİKLERİ VE BENZODİAZEPİNLER, 741
60. KONU HİPNOSEDATİF İLAÇLAR II: BARBİTÜRATLAR VE DİĞERLERİ, 761
61. KONU ALKOLLER, 770
62. KONU NÖROLEPTİK İLAÇLAR, 782
63. KONU DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR (ANTİDEPRESANLAR), 801
64. KONU OPİOİD ANALJEZİKLER, 826
65. KONU İLAÇ KÖTÜYE KULLANIMI VE İLAÇ BAĞIMLILIĞI, 846
66. KONU NON–STEROİDAL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR, 869
67. KONU SANTRAL SİNİR SİSTEMİ STİMÜLANLARI ve KİLO KAYBETTİREN İLAÇLAR, 903
68. KONU ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR, 917
69. KONU PARKİNSON HASTALIĞININ VE DİĞER HAREKET BOZUKLUKLARI İLE ALZHEİMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR, 935

54. Konu
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİNİN TEMELLERİ

S. Oğuz Kayaalp ve Tayfun Uzbay

Giriş • Nöronlar Arasındaki İletişim Araçları (Nöromediyatörler • Sinapslar ve İlaçların Etkisi • SSS'deki Nöromediyatörler • 1. Amin Yapılı Nöromediyatörler • Dopamin • Noradrenalin • Adrenalin • Serotonin • Asetilkolin • Histamin • 2. Amino Asid Nöromediyatörler • GABA (gama-aminobütirik asid) • Glisin • Glutamik Asid • Aspartik Asid • 3. Peptid Yapılı Nöromediyatörler • P Maddesi (Substance P) ve Diğer Taşikininler • Endojen Opioid Peptidler • Diğer Nöropeptidler • Diğer Nöromediyatör Sistemler • SSS'nin Kanabinoiderjik Nöromodülatör Sistemi• SSS'nin Adenozinerjik Nöromodülatör Sistem• SSS'nin Nitrerjik Sistemi • Agmatin • SSS'nin Nörosteroid Sistemi•

Santral sinir sistemine (SSS'ne) etkili ilaçlar, esas olarak bu sistemdeki sinapsları etkilerler; sinapslarda, impuls aşırımında (transmission) ve aşırımın modülasyonunda rol oynayan bir dizi olaydan (bkz. s. 626-27) birini veya birkaçını değiştirerek sinaptik etkinliği azaltırlar (inhibisyon) veya artırırlar (fasilitasyon). Eğer inhibe edilen nöron, inhibitör bir nöron ise onun inhibisyonu, sinaps yaptığı nöronda eksitasyona neden olur; net etki olarak stimülasyonla sonuçlanan bu olaya disinhibisyon denilir.

SSS'ni etkileyen ilaçların çoğu çeşitli davranışsal, duygudurumsal (afektif) ve bilişsel (kognitif) fonksiyonları da etkilerler; bazılarının bu psikotrop etkileri primer etki sayılabilecek kadar ön plandadır; diğer bazılarında ise psikotrop etki somatik veya nörolojik etki yanında ikinci planda kalır.

Nöromediyatörler, İlaçlar ve Sinaptik Aşırım Hakkında Genel Bilgiler

NÖRONLAR ARASINDAKİ İLETİŞİM ARAÇLARI VE RESEPTÖRLERİ

SSS'nin nöronları arasındaki veya SSS ile endokrin sistem arasındaki iletişimde ulak olarak belirli kimyasal maddeler kullanılır (nörohümöral iletişim).Bu maddelere **nöroregülatörler** adı verilir. Nöroregülatörler; nörotransmiterler, nöromodülatörler ve nörohormonlar diye basitçe üç gruba ayrılırlar. Nöroregülatörlere, nöromediyatörler de denilebilir; ancak bazı kaynaklar bu deyimi nöronlarda sinyali reseptörden sonra hücre içine aktaran ikinci ulaklar (sAMP, sGMP, inozitol trifosfat ve diasilgliserol gibi), çeşitli protein kinazlar ve hücre içindeki diğer bazı moleküller için kullanırlar. Nörotransmiterler ve nöromodülatörler bir sinaps içinde iletişim görevi yapmaları nedeniyle pek çok yönden birbirine benzerler ve nöromediyatörler diye ortak bir ad altında toplanabilirler. Bu üç tür nöroregülatörle sağlanan genel iletişim modelinin dışında geçerli olan bir özel iletişim modeli parakrin iletişimdir. Bu iletişim çeşidi, gastroenteropankreatik bölgede tipik olarak görülür ve bir hücrenin (parakrin hücre) salgıladığı lokal hormonlarla kendi çevresindeki komşu hücreleri etkilemesi şeklinde tanımlanabilir. Parakrin hücreler gerek nöronların ve gerekse endokrin hücrelerin çeşitli niteliklerini gösterirler; salgıladıkları iletişim öğelerinin bir kısmı sinir sisteminin nöroregülatörlerinin aynıdır. Parakrin hücrenin salgıladığı madde kendini de etkileyebilir; bu durumda otokrin iletişim sözkonusudur.

Nörotransmiterler, SSS'de iki nöron arasındaki iletişimden sorumlu olan temel öğelerdir. Sinapslarda akson ucundan (presinaptik uç) salıverilirler ve diğer hücrenin membranını (postsinaptik membran) etkilerler. Böylece impulsun presinaptik uçtan postsinaptik membrana aşırımını sağlarlar ve orada yayılan aksiyon potansiyelini tetiklerler. Nörotransmiterler nöron membranını nöromodülatörlere göre hızlı bir şekilde etkilerler ve etkileri kısa sürer. Bu maddelerin membran üzerindeki etkisi kendilerine özgü reseptörleri aktive etmeleri sonucu genellikle iyon kanallarının açılması veya kapanması esasına dayanır; kısmen de, sinyal transdüksiyonu yapan membran enzimlerini etkilerler. Nöromediyatörler enzimleri ve bazı iyon kanalı türlerini genellikle G proteinleri aracılığıyla etkilerler.

Nöromodülatörler, ana sinapsta impuls aşırımını sağlamazlar, fakat impuls aşırımını ayarlarlar. Bu maddeler presinaptik ucun veya postsinaptik membranın eksitabilitesini değiştirirler ve böylece presinaptik ucun veya postsinaptik membranın yanıt verme olasılığını azaltırlar veya çoğaltırlar. Nöromodülatörlerin tipik bir örneği bazı sinapslarda presinaptik inhibisyonu sağlayan maddelerdir. Böyle bir sinapsta ana sinaps yanında, presinaptik uçta, bu uç ile nöromodülatör salıveren diğer bir sinir ucu arasında akso–aksonik nitelikte ikinci bir sinaps daha bulunur. İnhibitör nöromodülatör, presinaptik ucu hiperpolarize ederek oradan nörotransmiter salıverilmesini azaltır veya ortadan kaldırır. Nöromodülatörlerin bazıları sinaptik uçlardan salıverilmezler aktive edilmiş nöronun herhangi bir yerinden veya glia hücrelerinden salıverilirler; bunlar aslında lokal hormon niteliğinde olan, maddelerdir, salıverildikleri yerin yakınında yayılırlar ve sinapslara da ulaşırlar ya da nöronda sinaps–dışı etki yaparlar. Bunların başlıca örnekleri prostaglandinler, adenozin ve diğer purinler ve nitrik oksiddir. Bazı kaynaklar kanla taşınan ve beyin dokusuna giren hormonları da (kortikosteroidler veya tiroid hormonu gibi) nöromodülatör sayarlar. Nöromodülatörlerin çoğu (özellikle nöropeptid niteliğinde olanlar), nöron membranı üzerinde yavaş başlayan ve uzun süren bir değişikliğe neden olurlar; bu sayede nöromodülatörler, nöronal devrelerin iç ve dış ortamdaki uzun süreli değişikliklere adaptasyonlarını ve fleksibilitelerini sağlarlar. Nöromodülatörlerin bir kısmı, uzun süren etkilerini, doğrudan doğruya iyon kanallarını (Na^+, K^+, Ca^{2+} veya Cl^- kanallarını) etkilemek suretiyle değil, nöron membranındaki belirli enzimleri etkilemek suretiyle oluştururlar; bunun sonucu iyon kanalla-

rından iyon akışı ve dolayısıyla nöronların eksitabilitesi, indirekt olarak değiştirilebilir. Bunun bir örneği, nöromodülatör tarafından bir G proteini aracılığı ile adenilat siklaz (diğer adıyla adenilil siklaz) veya guanilal siklaz ya da diğer membran enzimlerinin etkinliğinin değiştirilmesidir. Siklik AMP'ye–bağımlı veya siklik GMP'ye–bağımlı protein kinazların veya diğer protein kinazların etkilenmesi sonucu nöronda bulunan kritik proteinlerin fosforilasyonu, sinaptik veziküllerin salıverilmesinin kontrolunda, sinaps verimliliğinin değiştirilmesinde ve sinaptik olaylarla ilgili genlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayabilir (Walaas ve Greengard, 1991). Presinaptik uçlarda Ca^{2+} veya nöromediyatör tarafından kalmoduline–bağımlı fosfokinaz sisteminin etkilenmesi nörotransmiter salıverilmesinin uzun süreli modülasyonuna katkıda bulunabilir. SSS'deki bazı akson uçlarında bir primer nörotransmiter yanında bir de **ko–transmiter** bulunur; bu madde genellikle bir nöromodülatör görevi yapar. İki madde birlikte salıverilir.

Nörotransmiterlerle nöromodülatörler arasında yukarıda belirtildiği gibi fonksiyon, etki yeri, etkinin başlama ve devam süresi bakımından farklar bulunmakla beraber bazı benzerlikler de vardır. Şöyle ki (i) her iki madde de sinir ucunda sentez edilirler (somada sentez edilen peptid nöromediyatörler hariç), (ii) sinir ucunda konsantre veya depo edilirler, (iii) sinir ucundan depolarizasyon sonucu voltaja–bağımlı (genellikle N tipi) Ca^{2+} kanallarından sitoplazmaya giren Ca^{2+} tarafından **parsiyel ekzositoz** ile salıverilirler (nöromodülatörler bazen dendrit ve başka yerlerden de salıverilirler) ve (iv) karşılarındaki nöron membranı üzerinde kendilerine özgü reseptörleri etkilerler.

Sinaptik etkinliğin **modülasyonunda** sadece nöromediyatörün değil, fakat **reseptör türünün** de rol oynadığı son zamanlarda anlaşılmıştır. Şöyle ki aynı nöromediyatör nöron membranında, kendine özgü farklı iki tür reseptörü etkileyerek hem hızlı etki ve hem de uzun süreli yavaş etki oluşturabilir; başka bir deyişle aynı madde hem nörotransmiter ve hem de nöromodülatör görevi yapar. Bunun tipik bir örneği asetilkolindir; bu nöromediyatör beyinde ve sempatik gangliyonlarda postsinaptik nikotinik reseptörleri etkileyerek postsinaptik nöronu hızlı bir şekilde eksite eder ve ayrıca muskarinik reseptörleri etkileyerek geç başlayan ve uzun süren kısmi depolarizasyon (geç art–depolarizasyon) oluşturur; sonuncu etki nöromodülatörlere–özgü bir etkidir.

Nörotransmiterler ve nöromodülatörler iki hücre arasındaki, sinaps aralığı gibi **ortalama 10 nanometrelik** bir mesafe içinde mesajı taşıdıkları halde, **nörohormonlar** çok daha uzun bir mesafeye taşırlar. Nörohormonların hormonlardan farkı, endokrin hücreden değil, sinir uçlarından salgılanmalarıdır. Bu maddeler sinir sistemi içindeki iletişimi değil, SSS ile bazı endokrin hücreler veya bazı efektör hücreler arasındaki iletişimi sağlarlar. Nörohormonların örnekleri, hipotalamustaki bazı nöronların ucundan hipotalamohipofizeal portal sisteme salıverilen hipofizyotropik hormonlar (somatostatin, dopamin, GnRH yani gonadotropin salıverici hormon vb. gibi) ve hipotalamustan arka hipofize gelen sinir uçlarından salgılanan **vazopresin** ve **oksitosin**dir.

SSS'de, nöronlara göre yaklaşık 9 kat daha fazla sayıda bulunan **glia hücreleri,** aksiyon potansiyeli oluşturamazlar; fakat çevrelerindeki ortamda K^+ iyonu düzeyi arttığında onu içlerine alırlar (uptake) ve onun tarafından kademeli biçimde depolarize edilirler; ayrıca GABA uptake'i yapıp onu depolayabildiklerinden K^+ iyonu düzeyi arttıkça GABA salıverirler. Sonuç olarak nöronların eksitasyonunu tamponlayabilirler.

Sinapslarda impuls aşırımı ile ondan sorumlu nöroregülatörler olan nörotransmiterlerin genel özelliklerine ileride değinilmiştir.

İyon kanalları: Nöroregülatörlerin (nörohormonlar dahil) salıverilmesinde, presinaptik sinir ucu membranındaki voltaja–bağımlı veya reseptörlere–bağımlı kalsiyum kanalları primer öneme sahiptirler. Sodyum, potasyum ve klorür kanallarının önemi ikincil derecededir. Presinaptik uçta modülasyon (inhibisyon veya fasilitasyon) yapan nöromodülatörler, esas olarak kalsiyum kanallarından depolarizasyon esnasında geçen kalsiyum akımını azaltmak veya çoğaltmak suretiyle etkinlik gösterirler. Presinaptik uçlarda, nöromediyatör salıverilmesini sağlayan Ca^{2+}, genellikle P ve N tipi voltaja bağımlı kanallardan geçer. Postsinaptik membranda nörotransmiterin yayılan aksiyon potansiyelini başlatmasında, sodyum kanalları ve Ca^{2+} kanalları primer rol oynarlar. Aynı yerde nöromodülatörlerin yaptığı inhibisyonda ise potasyum veya klorür kanalları önemli rol oynar.

Beynin bazı bölgelerindeki nöronlarda (özellikle hipokampus ve diğer limbik sistem yapılarında) postsinaptik membranda yer alan voltaja–bağımlı ve glutamat reseptörlerine kenetli kalsiyum kanalları bulunur. SSS'deki nöronların aksonları kanal türleri bakımından fakirdir; bazı aksonlarda sadece Na+ kanalları bulunur. K^+ kanalları bile bulunmaz. Buna karşılık, hücre somaları, akson uçları ve dendritler iyon kanallarından zengindir.

Nörotransmiter ve nöromodülatör reseptörleri: SSS'de sinir ucundan salıverilen nörotransmiterler ve nöromodülatörler ve nöron–dışı hücrelerden salıverilen nöromodülatörler, presinaptik uçlarda veya postsinaptik nöron membranında kendilerine özgü reseptörleri aktive etmek suretiyle nöronal etkileri ile sonlanan bir dizi post–reseptör olay zincirini başlatırlar. Reseptörler, nöroregülatör madde molekülleri tarafından aktive edilmeleri şeklinde aldıkları kimyasal sinyali **transmembranal transdükleme sistemleri** ile (G proteinleri, adenilil siklaz, guanilil siklaz ve fosfolipaz C gibi) hücre içine biyolojik sinyal suretiyle aktarırlar. Reseptörlerin kenetlendikleri transdükleme sistemleri sadece membran enzimleri değildir; bazı reseptörler nöron membranında iyon kanalları (Ca^{2+}, K^+, Na^+ ve Cl^- kanalları gibi) ile kenetlenmiştir. Bu durumda reseptörün aldığı sinyalin transdüklenmesi iyon kanallarının açılması veya kapatılması suretiyle olur ve böylece nöronun depolarizasyonu veya hiperpolarizasyonu ile sonuçlanır.

Belirli bir nörotransmiter veya nöromodülatör reseptör proteininin farklı genler tarafından kodlanan veya aynı gen

tarafından kodlanıp transkript'in (mRNA'nın) farklı noktalarda kesilip yapıştırılma (splicing) variyantları tarafından oluşturulan alttipleri vardır. Örneğin dopamin reseptörlerinin 5 alttipi olan D_1, D_2, D_3, D_4 ve D_5 ve serotonin reseptörlerinin 14 alttipi vardır. Aynı reseptör tipi ya da alttipi, farklı transdükleme sistemi ile kenetlendikleri hücrelerde farklı son etki oluşturabilir ve bazen bu etkiler ters yönde olabilir; örneğin bir nöronun eksitasyonu ve diğerinin inhibisyonu gibi.

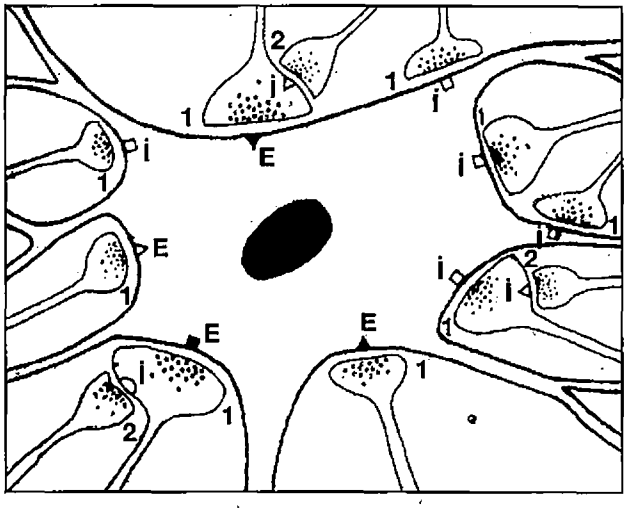
SSS'de bulunan nörotransmiter ve nöromodülatör türlerinin çok büyük bir kısmı amin, aminoasid ve peptid (nöropeptid) yapısındadırlar. Bu iyonize olabilen moleküller hedef hücre membranını aşıp hücre içindeki nihai etki yerlerine ulaşamazlar. Bunların reseptör proteinleri hücre membranı üzerindedir. Membranda yerleşmiş reseptörler iki ana gruba ayrılırlar: **(i) Metabotropik reseptörler:** Bunlar içlerinde iyon kanalı içermezler. Membranda yanıbaşlarında bulunan enzim molekülleri (adenilil siklaz, guanilil siklaz ve fosfolipaz C gibi) veya reseptörle–çalıştırılan iyon kanalları ile kenetlenmişlerdir. Kenetlenmede G–proteinleri aracılık ettiği için bunlara **G–proteini ile kenetlenen reseptörler (GPKR'ler)** de denilir. Bunların peptid zinciri, yerleştiği membram 7 kez kat eder; bu nedenle GPKR'lere 7 transmembranal (TM) segmentli reseptörler adı da verilir. Metabotropik reseptörlerin örnekleri $GABA_B$ ve metabotropik glutamat reseptörleri, kolinerjik nikotinik ve $5–HT_3$ reseptörler dışındaki bütün amin yapılı nörotransmiter/nöromodülatörlerin reseptörleri ile peptiderjik reseptörlerin hepsidir. Tek zincir halindeki reseptör proteininin agonist ligandlarla etkileşmesinde (bağlanma ve aktive edilmede), TM segmentlerdeki elektriksel yüklü amino asid rezidüleri (adrenerjik ve dopaminerjik reseptörlerde olduğu gibi) veya TM'ler arasında kalan hücre–dışı kangallar ("loops") (opioid reseptörlerinde olduğu gibi) rol oynar. Opioid reseptörlerinde, ayrıca TM segmentler de etkileşmede rol oynar. **(ii) İyonotropik reseptörler:** Bunlar, içinde bir iyon (katyon veya anyon) kanalı bulunan bir protein altbirimi ya da kanal etrafında dizilmiş birçok altbirim içeren reseptörlerdir. Agonist ligandlar tarafından reseptör aktive edildiğinde kanal açılır veya kapanır; sonuçta hücre depolarize edilir (uyarılır) veya hiperpolarize edilir (inhibe edilir). İyonotropik reseptör örnekleri kolinerjik nikotinik, $GABA_A$, glisin, iyonotropik glutamat, aspartat ve serotonin $5–HT_3$ reseptörleridir. Reseptör proteini üzerinde protein kinazlar tarafından reversibl şekilde fosforile edilen (fosfatlanan) alanlar bulunur; bu alanlar fosfatlanmışsa fosfoprotein fosfatazlar tarafından defosforile edilebilir.

Çeşitli beyin yapıları üzerinde nörotransmiter ve nöromodülatörlerin etkilerinin ve etki mekanizmalarının aydınlatılmasında, bu yapılardaki nöronlarda yerleşmiş reseptör türlerinin belirlenmesi ilk basamağı oluşturur. **Reseptör türlerinin belirlenmesi veya tanımlanmasında** fizyolojik, biyokimyasal ve elektrofizyolojik hücresel olaylarda agonist ve antagonist ilaçlar tarafından değişmeyi inceleyen farmakolojik yöntemler, radyoligand bağlama yöntemi (bkz. 9. Konu), otoradyografik teknikler, reseptörü sentez ettiren mRNA'nın veya tamamlayıcı DNA'nın (cDNA'nın) dokuda ölçülmesine dayanan yaklaşımlar ve in situ mRNA hibridizasyonu teknikleri kullanılarak yapılır. Reseptörlerin cDNA'ları memeli hücre kültürlerine veya kurbağa oositlerine klonlanarak veya onları sentez ettiren mRNA'lar bu hücrelere sokularak hücrede reseptör üretimi sağlanır ve bunların aktivasyonu ile meydana gelen biyokimyasal ve diğer etkiler incelenebilir. Reseptörleri kapatan özgül antikorlar veya reseptörle ilişkili mRNA'ların ekspresyonunu bozan "antisense" oligodeoksinukleotidler (ODN'ler) kullanılarak veya reseptörü kodlayan gende tek nukleotid mutasyonu (TNM/SNM) yapılarak ya da transgenik farelerde reseptör geni silinerek ("knockout" fare) reseptörün fonksiyonel önemi ortaya konulabilir; gen silme tekniği halen kısıtlı ölçekte uygulanabilmektedir.

SİNAPSLAR ve İLAÇLARIN ETKİSİ

Sinapslar, impuls aşırımını yapan nöromediyatörün türüne göre adlandırılırlar. Örneğin, presinaptik uçtan nöromediyatör olarak noradrenalin'in salıverildiği sinapslar noradrenerjik (veya periferde adrenerjik) sinapslar ve asetilkolin'in salıverildiği sinapslar kolinerjik sinapslar diye adlandırılır. Bunun gibi SSS'de dopaminerjik, gaberjik, serotonerjik ve peptiderjik sinapslar da vardır. Sinaptik membranlar üzerinde bulunan ve nöromediyatör tarafından etkilenen reseptörler de sinapslar gibi, mediyatörün türüne göre adlandırılırlar (örneğin dopaminerjik, noradrenerjik, ve kolinerjik reseptörler gibi).

SSS'deki bir nöron, çok sayıda ve bazen farklı nöromediyatör salıveren sinir uçları ile sinaps yapabilir. Böylece, nöronlar aynı zamanda **inhibitör ve eksitatör tipteki nöromediyatörlerin** etkisi altındadırlar. İnhibitör sinir uçlarında deşarj frekansının artması, nöron üzerinde inhibitör etkinliği üstün duruma getirir. Aynı durum eksitatör sinir uçlarında olursa bunun tersi olur (Şekil 54.1).



Şekil 54.1. Bir nöron üzerinde çeşitli tiplerdeki sinapsların ve bunlarla ilgili olayların şematik olarak gösterilişi.
1 → Postsinaptik inhibisyon veya eksitasyon
2 → Presinaptik inhibisyon
E → Eksitatör reseptörler
İ → İnhibitör reseptörler (pre- veya postsinaptik)

Sinapslarda impuls aşırımının kesintisiz bir şekilde sürdürülmesi için bir impulsun sinir ucundan salıverdiği binlerce nöromediyatör molekülünün, postsinaptik reseptörleri aktive ettikten sonra, etkilerinin çok kısa bir süre içinde (birkaç milisaniye gibi) sona erdirilmesi gerekir ki, arkadan gelen impulsun salıverdiği yeni nöromediyatör molekülleri reseptörleri "temizlenmiş ve yeniden yanıt verebilecek durumda" bulsun ve böylece impuls aynı şekilde karşı tarafa aşırılabilsin. Etkinin çabuk sona erdirilmesi nörotransmiterler için, nöromodülatörler için olduğundan daha önemlidir. Bazı peptid nöromediyatörler, aminlere göre daha yavaş yıkılırlar, bu durum onların nöromodülatör görevi ile iyi bağdaşır.

Postsinaptik membranı etkileyen **nöromediyatörün etkisinin sona ermesi** olayı aşağıdaki şekilde olur:

(i) Enzimatik yıkılma: Kolinerjik sinapslarda olduğu gibi bazı sinapsların aralığında ve postsinaptik membran üzerinde nöromediyatörü inaktive eden enzimler bulunur. Katekolamin türü nöromediyatörleri yıkan MAO enzimi presinaptik ucun sitoplazması içinde yerleşmiştir. **(ii) Geri-alım (re–uptake):** Sinaps aralığından nöromediyatör moleküllerinin presinaptik uca (geldiği yere) aktif transport suretiyle geri alınmasıdır. Noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sinapslarda mediyatörün reseptör üzerindeki etkisi esas itibariyle bu mekanizma ile sonlandırılır. Sinapsı saran glia hücreleri de bazı tür nöromediyatörleri içlerine alırlar (uptake yaparlar). **iii) Difüzyon:** Bütün mediyatör türlerinin molekülleri fiziksel difüzyonla sinaps aralığından çevredeki yapılara, bu arada sinaps yakınındaki kapillerler içine geçmek suretiyle uzaklaşabilirler.

Sinaps aralığında bulunan ve reseptörleri etkileyen nöromediyatör moleküllerinin bu mekanizmalar aracılığı ile eliminasyonu genellikle çok hızlı bir şekilde yapıldığından, nöromediyatörün salıverilme hızını değiştirmek suretiyle presinaptik sinirin, postsinaptik membran üzerindeki etkinliği gereksinmeye göre ani olarak azaltılabilir veya çoğaltılabilir.

Aksonlar ve akson kollateralleri, sinaps yapan uçlarında genellikle şişkinlik gösterirler. Bu şekildeki presinaptik uçlara düğme şeklinde uç (terminal bouton) adı verilir. Bazen, akson ve akson kollaterali uçları üzerinde tesbih tanesi gibi bir dizi şişkinlik bulunur. Varikozite adı verilen bu şişkinliklerin herbiri aynı hücreyle veya farklı hücrelerle ayrı ayrı sinaps yapabilir.

İster düğme ve isterse varikozite şeklinde olsunlar, presinaptik sinir uçları nöromediyatörlerin **sentezinin yapıldığı ve depolandığı** yerlerdir. Buralarda mediyatörün sentezini sağlayan enzimler bulunur. Bunun bir **ayrıcası peptiderjik sinir uçlarıdır.** Bu uçlarda peptid nöromediyatör sentez edilmez, fakat depolanır; sentez, nöronun somasında yapılır. Sentez edilen mediyatörün depolandığı yerler vezikül adı verilen ve kendine özgü bir membranla sitoplazmadan ayrılmış bulunan keseciklerdir. Bir presinaptik uçta binlerce, hatta on binlerce, vezikül bulunur. Herbir vezikül binlerce nöromediyatör molekülü içerir. Enzimlerin sentezi ve boş vezikül taslakları nöronun somasında yapılır; bunlar **aksoplazmik akım** sayesinde **mikrotübüller** içinden presinaptik uca taşınırlar. Somada sentez edilen peptid nöromediyatörlerin sinir ucuna taşınması da bu şekilde olur.

Presinaptik akson boyunca yayılan uyarı sinir ucuna geldiğinde, sinir ucu membranı depolarize olur; bunu bir milisaniyeden daha kısa bir gecikmeyle nöromediyatör moleküllerinin sinaps aralığına salıverilmesi izler. Depolarizasyon ve salıverilme olayları arasındaki keneti depolarizasyon esnasında sinir ucuna giren Ca^{2+} iyonları sağlarlar. Ortamda Ca^{2+} bulunmazsa sinir ucu depolarize olur (Na^{+} konsantrasyonunun normal olması koşuluyla), fakat nöromediyatör salıverilmez ve sinaptik aşırım durur. Salıverilme sırasında nöromediyatör vezikülleri sinir ucu membranına geçici olarak yapışırlar. Yapışma yerinde sitoplazma membranı ve vezikül membranı 'erir' ve vezikül içindeki nöromediyatör molekülleri sinaps aralığına dökülür **(parsiyel ekzositoz).** Böylece boşalan veziküller tekrar sitoplazmaya dağılırlar ve sentez edilmekte olan mediyatör molekülleri ile yeniden dolarlar. Bir tek uyarı, binlerce vezikülün içlerindeki nöromediyatör moleküllerini sinir ucundan aynı anda sinaps aralığına boşaltmalarına neden olur (sinaptik aşırımda bir vezikül içeriği bir **kuvantum** sayılır). Uyarı, postsinaptik membrandaki reseptörlerin, birkaç milisaniyelik bir süre boyunca onbinlerce nöromediyatör molekülü tarafından 'bombardıman' edilmesine neden olur. Presinaptik uçtaki uyarı, böylece postsinaptik membrandaki reseptörlere aşırılmış (aktarılmış) olur.

Burada sinapsların fizyolojisi üzerinde fazla durulmasının nedeni, SSS'ni etkileyen ilaçların, bu yapıdaki nöronları, **esas olarak sinaps yapan kısımlarından etkilemeleridir.** İlaçların sinir sistemi üzerindeki etkilerinin selektif oluşu kısmen, onların sinaptik mekanizmaları etkilemelerine bağlıdır. SSS'ni etkileyen ilaçların çoğu, nöronların sinaps yapan kısımları dışında kalan yerlerinde etkili değildir.

Sinapslarda ilaçların etkiledikleri başlıca olaylar: Bu olaylar aşağıda açıklanmıştır.

1. Nöromediyatör biyosentezinin inhibisyonu. Sonuçta sinir uçlarında nöromediyatör depoları tüketilir (deplesyon). Böylece sinapslarda aşırım azaltılır veya durdurulur.

2. Presinaptik uçta nöron veya vezikül membranı düzeyinde yerleşmiş bulunan ve sinaps aralığına salıverilen nöromediyatörün geri-alımından (re–uptake'ten) sorumlu taşıyıcının (transportör'ün) inhibisyonu. Nöromediyatörü aktif transportla geri alan taşıyıcı protein için **pompa** deyimi kullanılır. Bu membranal geri-alım pompaları, presinaptik nöron ucu membranında yerleşmiş, membranı 12 kez kat eden (12 transmembranal segmentli) protein molekülleridir. Nöron ucunda sitoplazmada yerleşmiş olan ve bazı nörotransmiterleri/nöromodülatörleri depolayan veziküllerin membranında da bu maddeleri veya öncüllerini (prekürsörlerini) sitoplazmadan vezikül içine pompalayan veziküler transportör proteini de 12 transmembranal segmentlidir. Noradrenalin, dopamin ve sero-

tonin'in sinaps aralığından geri-alımını yapan pompaların inhibitörleri sinaps aralığındaki mediyatör konsantrasyonunu artırırlar ve buna paralel olarak mediyatörün etkinliğini fazlalaştırırlar. Bazı ilaçlar nöromediyatörün glia hücreleri tarafından alımını (uptake'ini) önlerler.

3. Presinaptik uçtan nöromediyatör salıverilmesinde artma. Bazı ilaçlar membrandaki pompa tarafından sinir ucu içine alınırlar ve oradaki depolardan sinaps aralığına nöromediyatör salıverilmesini artırırlar. Bu tür ilaçlar salıverdikleri nöromediyatör aracılığı ile dolaylı etki oluştururlar.

4. Presinaptik uçtaki veziküllerin nöromediyatör depolama mekanizmasının bozulması. Böyle etki yapan bir ilaç sinir ucundaki mediyatör depolarını tüketerek yukarıda belirtilen birinci olaydakine benzer bir durum oluşturur.

5. İlacın presinaptik uçta nöromediyatör biyosentezi ile ilgili kademelerde substrat yerine geçmesi. Bu özelliğe sahip olan ilaçlar mediyatörün prekürsörü iseler mediyatörün sinir ucundaki miktarını ve bu nedenle sinapstaki etkinliğini artırırlar (dopaminerjik sinapslarda L–dopanın yaptığı gibi). Bazı ilaçlar ise **yalancı prekürsörlerdir;** bunlar sinir ucu tarafından alınırlar ve orada sentez zincirine girerler; ancak sonuçta mediyatör maddeye yapıca benzeyen fakat etkinliği düşük olan bir maddeye dönüşürler. Bu maddeye **yalancı nöromediyatör** denilir. Yalancı nöromediyatör, nöromediyatörün vezikülünde depo edilir ve onunla birlikte salıverilir. Yabancı nöromediyatör, postsinaptik reseptörleri nöromediyatör kadar güçlü etkileyemediğinden sinaptik aşırımda azalma yapar (örneğin α–metil–m–tirozinden oluşan metaraminolun noradrenerjik sinapslarda yaptığı gibi). Sinir ucuna uptake yapılan ve dolaysız olarak depolanan maddeler de yalancı nöromediyatörlük yapabilirler.

6. Nöromediyatörü inaktive eden enzimin inhibisyonu. Bu tür etki gösteren ilaçlar sinapslarda nöromediyatörün etkinliğini artırırlar (dopaminerjik ve noradrenerjik sinapslarda MAO inhibitörlerinin, kolinerjik sinapslarda antikolinesteraz ilaçların ve GABAerjik sinapslarda GABA transaminazı inhibe eden ilaçların yaptığı gibi).

7. Postsinaptik membrandaki reseptörler üzerinde nöromediyatörünkine benzeyen etki oluşturma. Bu biçim etkisi olan ilaçlar postsinaptik hücrede mediyatörün etkisini taklid ederler (mimetik ilaçlar [örneğin kolinomimetrik, gabamimetik veya serotonomimetik ilaçlar gibi] veya nöromediyatörün agonistleri).

8. Postsinaptik membrandaki reseptörlerin bloke edilmesi. Bu tür etki, genellikle, ilaç moleküllerinin söz konusu reseptörlere karşı endojen nöromediyatör molekülleri ile yarışması sonucu oluşur. Böyle ilaçlara **reseptör blokörleri veya nöromediyatörün antagonistleri** denilir (örneğin dopaminerjik ve noradrenerjik reseptörleri bloke eden fenotiazinler ve butirofenonlar gibi).

9. Presinaptik uçta bulunan ve buradan nöromediyatör salıverilmesini modüle eden reseptörlerin aktivasyonu veya blokajı. Presinaptik uçtan aşırı miktarda salıverildiğinde, nöromediyatör, presinaptik membran üzerinde bulunan kendi reseptörlerini etkileyerek, salıverilmesini inhibe eder. Bu negatif feedback mekanizmadan sorumlu presinaptik reseptörlere **otoreseptörler** adı verilir. **Agonist bir ilacın** postsinaptik reseptörler üzerindeki etkisi nöromediyatörün etkinliğinin artmasına benzeyen bir durum oluşturduğu halde, aynı ilacın presinaptik otoreseptörler üzerindeki agonist etkisi sinapsta nöromediyatör etkinliğini azaltır. **Antagonist bir ilacın** postsinaptik reseptörler üzerindeki etkisi sinapsta nöromediyatörün etkinliğini azalttığı halde, aynı ilacın otoreseptörler üzerindeki etkisi nöromediyatörün daha fazla salıverilmesine neden olarak onun etkinliğini artırır. O halde mimetik nitelikte bir etki her zaman agonist bir ilaç tarafından değil, bazen antagonist diye bilinen bir ilaç tarafından da meydana getirilebilir. Aynı şekilde nöromediyatörün etkinliği her zaman antagonist bir ilaç tarafından değil, bazen agonist bir ilaç tarafından da azaltılabilir. Akson uçlarında, salıverilenden başka türdeki nöromediyatörler tarafından etkilenen heteroreseptörler de salıverilme olayını modüle edebilirler; örneğin kolinerjik uçlarda bulunan opioid reseptörleri asetilkolin salıverilmesini inhibe edebilirler.

10. Reseptör desensitizasyonu veya sayısının azaltılması. Agonist ilaçlarla yapılan tedavi sırasında reseptörlerin afinitesi ve dolayısıyla nöromediyatöre duyarlığı azaltılabilir (desensitizasyon). Otoreseptörlerin duyarlığının azalması, nöromediyatör etkinliğini artırır; postsinaptik reseptörlerin duyarlığının azaltılması ise etkinliği azaltır. Yukarıdakine benzer bir durum, reseptörlerin agoniste uzun süre maruz kalmaları halinde adaptif bir mekanizmayla sayılarının azaltılması (down–regulation) sonucu da ortaya çıkabilir.

11. Reseptör afinitesinin veya sayısının artırılması. Bundan öncekinin tersi olan ve bazen antagonist nitelikteki ilaçlarla uzunca süren bir tedaviden sonra görülen bu durumda postsinaptik reseptörlerin nöromediyatöre afinitesi artar veya reseptör sayısı fazlalaşır ("upregulation"). Sonuçta postsinaptik membranın, nöromediyatöre duyarlığı artar ve antagonist ilaç kesilince "rebound" hiperaktivite hali gelişebilir. Olay otoreseptör düzeyinde meydana gelmişse bunun aksi olur ve sinapsta hipoaktivite gelişir.

SSS'deki Nöromediyatörler

SSS'nin fizyolojik ve patofizyolojik durumlardaki etkinliğinde nöromediyatörlerin oynadıkları önemli roller ve ilaç etkisinin oluşmasında onların temel katkıları nedeniyle bu maddeler aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmişlerdir.

SSS'deki nöromediyatörler **kimyasal yapılarına göre:** (i) amin yapılı nöromediyatörler, (ii) amino asid nöromediyatörler ve (iii) peptid nöromediyatörler (nöropeptidler) olarak üç grupta toplanırlar. Ayrıca SSS'de nöromodülatör etkinlik gösteren kannabinoiderjik, adenozinerjik, nitrerjik ve nörosteroid sistemler de vardır.

1. AMİN YAPILI NÖROMEDİYATÖRLER

SSS'deki amin yapılı nöromediyatörler dopamin, noradrenalin ve adrenalin gibi katekolaminler, serotonin, ase-

tilkolin ve histamindir. Bunlar daha ziyade nörotransmiter görevi yaparlar. Katekolaminler ve serotonin, **monoaminler** diye de adlandırılırlar.

Dopamin

SSS'de yaygın olarak bulunan bir katekolamindir. Dopamin, dopaminerjik sinir uçlarında, noradrenerjik sinir uçlarındaki noradrenalin prekürsörü dopamin gibi sentez edilir (bkz. s.660). **Dopaminerjik uçlarda dopamin β–hidroksilaz enzimi bulunmaz** ve sentez zinciri dopaminde sonlanır. Beyindeki katekolamin miktarının %50'si dopamine aittir.

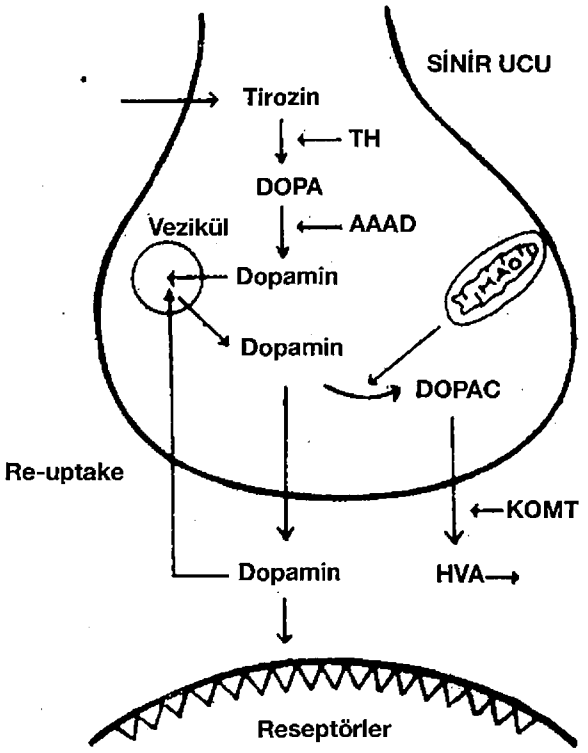
Sinir uçlarındaki dopamin veziküllerinden ucun depolarizasyonu sonucu sinaps aralığına salıverilen dopamin, **geri-alımla** (re–uptake ile) kısmen sinir ucunun sitoplazmasına geri döner. Presinaptik membranda dopamini içeri pompalayan **dopamin transportörü (DAT)**, aynı işi noradrenerjik uçlarda noradrenalin için yapan pompadan farklıdır; bu nedenle ilaçlara karşı yanıtı da değişiktir. Kokain, amfetamin ve mazindol dopamin geri-alımını güçlü bir şekilde inhibe eder. Sitoplazmadaki dopamin kısmen veziküller içine alınır (veziküler uptake); sitoplazmadan veziküller içine olan uptake'i sağlayan, vezikül membranında yerleşmiş olan transportör rezerpin ve benzeri ilaçlar tarafından inhibe edilir.

Dopaminerjik uçta, sitoplazma içindeki dopamin, **monoamin oksidaz (MAO)** tarafından dihidroksifenilasetik asid'e (DOPAC'a) yıkılır. Dopaminerjik uçlardaki MAO, daha ziyade MAO B izoformudur. Dopaminerjik sinapsların çevresinde bulunan astrositlerin salgıladığı MAO B'nin de sinaptik dopamin yıkımına katıldığı sanılmaktadır. Hücre dışında DOPAC, KOMT enzimi tarafından metillenir ve böylece dopaminin ana metaboliti olan **homovanilik asid (HVA)** oluşur. MAO inhibitörü ilaç verildiğinde DOPAC oluşumu azalır, dopaminin büyük kısmı metillenerek 3–metoksitiramin haline geçer. Beyinde ekstraselüler sıvıdaki ve BOS'taki DOPAC düzeyinin artması, HVA/DA oranının yükselmesi ve MAO inhibisyonundan sonra 3–metoksitiramin birikmesi dopaminerjik nöronların etkinliğinin artmasının ve sinir ucunda dopamin turnover'inin hızlanmasının göstergeleridir.

Dopaminerjik reseptörler: Dopaminerjik reseptörlerin fonksiyonel ve farmakolojik özellikleri iyice belirlenmiş iki tipi vardır. Bunlar D_1 ve D_2 reseptörlerdir. Moleküler biyoloji tekniklerinin (hibridizasyon probları ile gen belirleme, gen klonlama ve gen ürünü proteinlerin ardışım homolojisini tarama gibi), beyindeki dopamin reseptörlerinin incelenmesine uygulanması, insan beyninde daha önce farkına varılmayan D_3, D_4 ve D_5 (sıçanlarda D_{1a}'nin eşdeğeri) reseptör tiplerinin varlığını göstermiştir. Bütün bu reseptör proteini tipleri kendilerine özgü birer genin ürünleridir.

Bütün dopaminerjik reseptör tipleri, **G proteini çeşitleri ile kenetlenen 7 transmembranal segmentli reseptörlerdir.** D_1 ve D_5 reseptörler adenilil siklazı aktive etmeleri nedeniyle birbirine benzerler; bunlara **D_1–benzeri reseptörler** denilir. D_5 reseptörler D_1'e göre dopamine yaklaşık 10 kez daha yüksek afinite gösterir. D_2, D_3 ve D_4 reseptörler ise bu enzimi inhibe etmelerinden dolayı birbirlerine benzerler ve **D_2 – benzeri reseptörler** diye ortak bir adla adlandırılabilirler. Dopaminerjik reseptör türlerinin diğer özellikleri aşağıda açıklanmıştır.

(i) D_1 reseptörler: Beyinde diğer D reseptörlerine göre en fazla eksprese edilen reseptörlerdir. Beyin dışında retinada ve paratiroid hücrelerinde de vardır. Aktivasyonu, G_s proteini aracılığı ile adenilat (adenilil) siklaz stimülasyonuna neden olur. Bu reseptörleri aktive eden ilaçlar kendi başlarına genellikle belirgin bir etki yapmazlar; D_2 agonistlerinin etkilerini çoğu zaman güçlendirirler **(reseptör sinerjizması)**; antagonize etmeleri de mümkündür. Selektif agonisti SKF 38393 ve selektif antagonisti SCH 23390'dır. D_1 reseptör blokörlerinin ekstrapiramidal bozukluk, özellikle distoni yapma potansiyelleri, D_2 blokörlerininkine göre zayıftır. **(ii) D_2 reseptörler:** Dopaminerjik agonistlerin ve antagonistlerin ekstrapiramidal sistemle ilgili motor etkilerine ve hipofizer endokrin etkilerine, ayrıca kısmen emosyonel ve kognitif etkilerine aracılık eden reseptörlerdir. Üçüncü sitoplazmik kangalının uzunluğuna göre kısa (D_{2S}) ve uzun (D_{2l}) alttipleri ayırt edilir. Striatumda, substantia nigra'da ve prefrontal kortekste ve ön hipofizde bulunan fonksiyonel önemli ana dopaminerjik reseptörler D_2'lerdir. Bu reseptörlerin aldıkları sinyallerin transmembranal **transdüklenmesi**; adenilil siklaz inhibis-



Şekil 54.2. Dopaminerjik bir sinapsın şematik yapısı, dopamin oluşumu ve inaktivasyonu, TH:tirozin hidroksilaz, AAAD: aromatik L–amino asid dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz). MAO: monoamin oksidaz. KOMT: katekol–O–metil transferaz. DOPAC: dihidroksifenilasetik asid. HVA: homovanilik asid. Sinir ucunda presinaptik dopamin reseptörleri de bulunur; şemada gösterilmemiştir.

yonu, potasyum kanallarının açılması, Ca^{2+} kanallarının inhibisyonu ve ayrıca, ATP aracılığı ile olan araşidonik asid salıverilmesini artırma suretiyle olur. Dopaminerjik sinapslarda presinaptik otoroseptör olarak bulundukları gibi, postsinaptik yerleşim de gösterirler. Bromokriptin bu reseptörlerin selektif agonisti, sulpirid ve domperidon ise selektif antagonistidir. Nöroleptik (antipsikotik) ilaçların şizofrenideki terapötik etkileri, bu arada pozitif belirtileri düzeltmeleri ve ekstrapiramidal sistemle ilgili yan tesirleri esas olarak bu tip reseptörleri bloke etmelerine bağlıdır. Bu ilaçların prolaktin salgılanmasını artırmaları da onlarla ilgilidir. Atipik nöroleptiklerin D_2 reseptörlere afinitesi görece düşüktür. **(iii) D_3 reseptörler:** D_2 reseptörlere yapıca yakından homoloji gösterirler. En fazla S. nigra, nucleus accumbens ve ventral tementaliz alanda bulunur. N.caudatus ve putamende pek bulunmazlar. Selektif agonistleri, 7–hidroksi–DPAT maddesidir; yeterince selektif bir antagonistleri halen yoktur. Beyindeki yoğunlukları D_2 reseptörlerininkine göre oldukça düşüktür. Radyoligand bağlama özellikleri D_2'lerinkine benzer ve onlar gibi adenilat siklazı inhibe ederler. Beyinde reseptör mRNA'larının incelenmesi ile saptanan dağılım kalıbı, D_2' lerinkinden farklıdır. Bu reseptörlerin emosyonel ve kognitif proçeslerin dopaminerjik kontroluna aracılık eden ana reseptörler olduklarına inanılmaktadır. Haloperidol, sulpirid ve benzeri tipik nöroleptik ilaçların D_3'e afiniteleri, D_2'lere karşı olandan daha düşüktür, ancak fark büyük değildir. Klozapin gibi atipik nöroleptiklerin D_3'e karşı afiniteleri D_2'lere karşı olana yaklaşık olarak eşittir. Nöroleptik ilaçların antipsikotik etkilerine D_2 reseptörler yanında ve D_3 reseptörlerin aracılık ettiklerine inanılmaktadır. Bulundukları yerde kısmen dopaminerjik otoreseptör görevi yaparlar. **(iv) D_4 reseptörler:** D_3 reseptörler gibi, D_2'lere yapıca yakın bir homoloji gösterirler. Beyinde prefrontal korteks, hipotalamus, amigdala ve hipokampusta bulunur. Atipik bir nöroleptik olan klozapin'i yüksek afiniteli bir şekilde bağlayan ve tipik nöroleptiklere düşük afinite gösteren D_2–benzeri reseptörlerdir. Striatum nöronlarında pek bulunmazlar; bu durum, klozapin'in tipik nöroleptiklerden farklı olarak pek ekstrapiramidal yan tesir yapmaması ile ilişkili olabilir. D_4 reseptörlerin beyindeki sıklığının şizofrenili hastalarda arttığı bulunmuştur (Seeman ve Van Tol,1994). Klozapin'in antipsikotik etkisinin kısmen D_4 reseptörleri bloke etmesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Risperidonla da güçlü şekilde bloke edilirler. Bu ilacın şizofrenide kullanılan terapötik dozları ile beyinde oluşan konsantrasyonu, D_2 reseptör blokajı için yetersizdir. (v) **D_5 reseptörler:** D_1 reseptörler gibi adenilil siklazı aktive eden, moleküler yapısı (amino asid ardışımı) ve farmakolojik etkenlere karşı davranışı D_1 reseptörlerinkine yakından benzeyen reseptörlerdir. Beyindeki dağılımı, D_1 reseptörlerinkinden farklıdır. Şöyle ki striatumda hipotalamus, nucleus, accumbens, beyin korteksi ve olfaktortüberkül nöronlarında yoğun olarak bulunurlar. Fonksiyonel rolü henüz aydınlatılmamıştır. Geçmişte bazı ilaçların D_1 reseptörler aracılığı oluştuğu ileri sürülen davranışsal etkilerinin kısmen veya tamamen D_5 reseptörler aracılığı ile meydana gelmesi olasıdır.

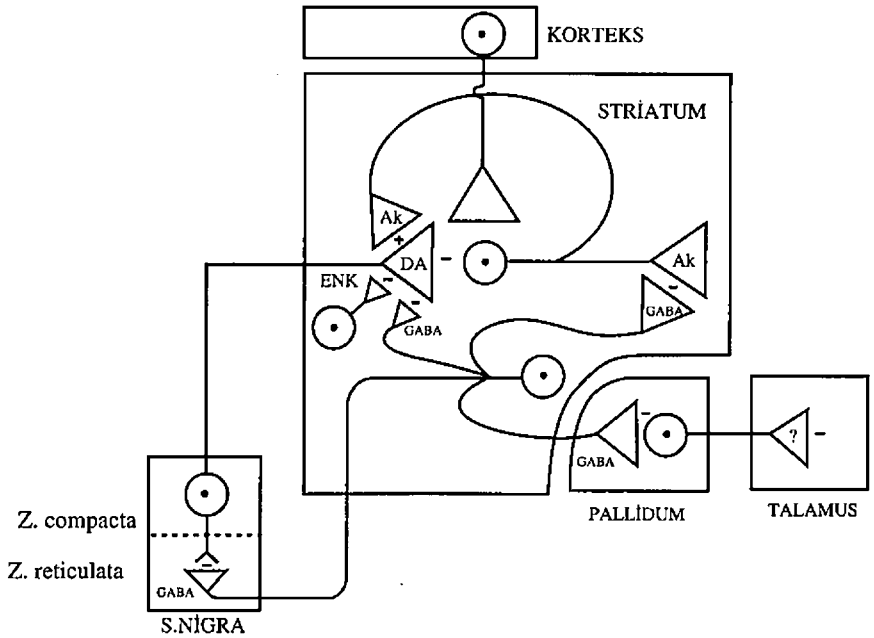
Dopaminerjik yolaklar: Dopaminerjik nöronların retina ve olfaktor bulbusta (tüberkülde) olanlarının aksonları çok kısadır. Diğerlerinin aksonları orta uzunlukta veya uzundur ve beyinde aşağıdaki yolakları oluşturur.

(i) Nigrostriatal yolak: Substantia nigra'mn **zona compacta** bölgesindeki (Dahlström ve Fuxe'nin A 9 alanı) nöronların aksonlarından oluşan bu yolak diensefalonda medyal ön beyin demeti içine girer ve dorsal striatum (n. caudatus + putamen) ile globus pallidum'dan oluşan **bazal gangliyonlar** içinde sonlanır. Dopaminerjik yolakların en büyüğüdür. **Striatum'daki uçları beyindeki total dopamin'in yaklaşık %75'ini içerir** (Şekil 54.3); bu nedenle, bazal gangliyonlar beyinde dopaminin en yoğun bulunduğu yerdir. Bu yolağın kesilmesi striatumda dopamin'e aşırı–duyarlık oluşturur ve reseptör dansitesini artırır. Bu yolağın nöronlarının ve striatumdaki uçlarının dejenerasyonu Parkinson hastalığının oluşmasında rol oynar. 1–Metil–4–fenil–1,2,3,6–tetrahidropiridin (MPTP) adlı bir maddenin bu yolaktaki nöronları selektif olarak yıkarak Parkinson–benzeri bir klinik durum oluşturduğu insanlarda ve maymunlarda saptanmıştır; bu madde dopaminerjik nöronlarda, piridinyum türevine (MPP+'ye) oksidlenir ve bu esnada oluşan hidroksil radikalleri lipid peroksidasyonu yaparak nöron membranını tahrip eder.

Nigrostriatal yolağın aksonlarının striatumdaki uçlarından salıverilen dopamin, hem **kortikostriatal sinir uçlarını inhibe ederek** onların eksitatör bir nöromediyatör olan glutamat salıvermesini frenler, hem de striatumun intrinsik (somaları orada yerleşmiş) nöronları olan büyük **kolinerjik nöronların** somasında postsinaptik inhibisyon yapar. Striatumdaki D_2 dopaminerjik reseptörlerin yaklaşık %60'ının kolinerjik nöronlar üzerindeki postsinaptik reseptörler olduğuna ve geri kalan kısmının esas olarak kortikostriatal glutamerjik uçlarda yerleştiğine inanılmaktadır; ancak bu uçlarda D_2 reseptörü bulunmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Striatumun **intrinsik nöronlarındaki etkinliğin** dopamin tarafından inhibe edilmesinde postsinaptik D_2 reseptörler yanında D_1 reseptörler de aracılık ederler. D_1 reseptörlerin modülatör rol oynadığı ve D_2 reseptörlerin aktivasyonunu güçlendirdiği sanılmaktadır.

İlginç olarak, s. nigra'daki dopaminerjik nöronların oradaki **dendritlerinin ucundan** da dopamin salıverilir ve bu madde dendritler ve nöron somaları üzerindeki otoreseptörleri aktive ederek dopamin salıverilmesini frenler; ayrıca çevredeki non–dopaminerjik nöronlarda ve sinir uçlarında da inhibisyon yapar.

(ii) Mezolimbik ve mezokortikal yolak: Mezensefalonun **ventral tegmental alanında** (VTA), s. nigra yakınındaki nöron topluluğunun (sıçanda A 10 alanı, insanda n. paranigralis) aksonlarından oluşur. Kısaca mezokortikolimbik yolak diye de adlandırılır. Kısmen hipokampus hariç limbik sistemde (özellikle nucleus accumbens diğer adıyla ventral striatum, amigdala, stria terminalis ve olfaktor bulbusta) ve kısmen de önbeyin korteksinde (orbital ve medial prefrontal korteks, gyrus cingularis'in ön kısmı ve entorinal kortekste) sonlanır. Mezolimbik yolağın lokomotor etkinliğin başlatıl-



Şekil 54.3. Striatumun aferent ve eferent nöronal devrelerinin bir kısmının şematik olarak gösterilişi. Ortası noktalı yuvarlaklar nöron gövdelerini ve üçgenler akson ucunu temsil ederler. Ak: asetilkolin, DA: dopamin, ENK: enkefalin, GABA: gama-aminobütirik asid, –: inhibisyon ve +: fasilitasyon. Korteksten gelen yolağın ucunda, glutamat salıverilir ve bu uçta presinaptik dopaminerjik reseptörler vardır. Daha kapsamlı bir devre şeması için 69. Konuya bakınız.

masında ve sürdürülmesinde, uyanç (arousal) oluşmasında, ödüllendirmede ve motivasyon oluşumunda, nigrostriatal yolağın ise lokomosyonun eşgüdümünde, optimizasyonunda ve postürün düzenlemesinde rol oynadığı sanılmaktadır. Mezolimbik yolaklarda dopaminerjik aşırı etkinlik, şizofreninin pozitif belirtilerinin ve benzeri psikozların belirtilerinin oluşmasında rol oynayabilir. Madde bağımlılığının oluşum sürecinde bu yolaktaki aktivasyonun öenemli bir rolü vardır. Antipsikotik olarak kullanılan antidopaminerjik nöroleptik ilaçların **bu iki yolağın ucundaki dopaminerjik sinaptik aşırımı inhibe ederek terapötik etki oluşturdukları ileri sürülmüştür.** Lokomotor etkinliğin artmasında n. accumbens'teki enfekalinerjik bir sistem de rol oynar. Son zamanlarda, sözü edilen üç yolağın birişiklik gösterdikleri ve birbirlerine akson verdikleri bulunmuştur.

(iii) Tuberoinfundibuler yolak: Ventral hipotalamusta, nukleus arcuatus'un ön kısmından başlar ve kısmen hipotalamusun daha kaudal kısmında bulunan eminentia media'da sonlanır; bu yolaktaki dopaminerjik aksonların ucundan salgılanan dopamin, portal sistemle ön hipofize gider, nörohormon görevi yapar. Nöroendokrin düzenlemede rol oynar. Bir kısım aksonlar lateral septal çekirdeklere gider (bkz. 84. Konu).

(iv) Hipotalamustan beyin sapına giden yolak: Dorsal ve posterior hipotalamusu periakvaduktal gri madde, medulla oblongata'daki dorsal vagus çekirdeği ve nucleus tractus solitarii'yle bağlar.

(v) Hipotalamospinal ve nigrospinal yolaklar: Hipotalamustaki nöronlardan çıkan ve omurilikte sonlanan inici yolaklardır. Dopamin'in omurilikte en fazla lateral boynuzlarda olması ve bu yerin pregangliyonik sempatik nöronlardan oluşması (bkz. 70. Konu) gibi veriler, hipotalamospinal yolağın otonomik sinir sisteminin düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürür. Nigrospinal yolağın direkt olarak veya inhibitör ara–nöronlar aracılığı ile spinal motor nöronların çalışmasını etkilemesi olasıdır. Sözkonusu iki yolak, morfolojik bakımdan diğerleri kadar kesin bir biçimde belirlenmemiştir.

Fizyolojik rolü: Dopaminerjik nöronların duygudurum (afekt) ile ilgili olaylarda, lokomotor fonksiyonun başlatılmasında, eşgüdümünde ve optimizasyonunda ve ön hipofiz salgılama fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli katkılarının bulunduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir.

Dopaminerjik sistemin aşırı etkinlik kazanmasının psikoz nedeni olabileceğini gösteren bulgular vardır. **Şizofreninin gelişmesinde** beyinde dopaminerjik aşırı etkinliğin katkısı olabileceği ve bu hastalıktaki 'pozitif' belirtilerden bu durumun sorumlu olduğu varsayım olarak ileri sürülmüştür. Bunu destekleyen bulgular 63. Konuda (bkz. Nöroleptik ilaçların klinik farmakolojisi bölümü) belirtilmiştir.

Dopaminerjik sistemin duygudurum düzenlenmesi ile ilişkisini gösteren bir indirekt kanıt, bazı depresyonlu hastalarda serebrospinal sıvıda HVA düzeyinin azalmış olması ve bunlarda dopamin agonisti levodopa veya piribedil'le depresyonun düzeltilebilmesidir. Bazı manik hastalarda adı geçen sıvıda HVA düzeyinin yükseldiği görülmüştür. Depresyon ve mani klinik belirtilerine göre birbirine zıt gözüken duygudurum bozukluklarıdır.

Somatomotor fonksiyonların ve çizgili kas tonusunun normal düzeyde sürdürülmesi için bazal gangliyonlarda **dopaminerjik/kolinerjik denge**'nin belirli bir düzeyde tutulması gereklidir (bkz. 69. Konu). Nigrostriatal yolağın striatumdaki ucundan salıverilen dopamin, yukarıda belirtildiği gibi, oradaki kolinerjik ara–nöronları etkiler. Bu iki sistem dışında, striatumda GABAerjik ve enkefalinerjik nöronlar da bulunur ve onların da motor koordinasyonun sağlanmasına katkıları vardır. S. nigra'nın striatum tarafın-

dan feedback kontrolunda **striatonigral GABAerjik yolak** rol oynar. Nigrostriatal yolak, yukarıda belirtildiği gibi, dorsal striatumda eksitatör nitelikteki kortikostriatal glutamerjik akson uçlarını inhibe eder.

Birbiri ile etkileşen bu sistemlerin ortak çabasıyla oluşan **motor koordinasyonda ve sensorimotor integrasyonda** dopaminerjik sistemin katkısını gösteren başlıca bulgular şunlardır: (i) Motor koordinasyon bozukluğu ile kendini gösteren **Parkinson hastalığında** bazal ganglionlarda dopamin düzeyi %80 veya daha fazla azalmıştır. (ii) Antidopaminerjik ilaçlarla tedavide Parkinson hastalığının belirtilerine benzeyen yan tesirler ortaya çıkar. MPTP maddesi (bkz. 69. Konu), nigrostriatal dopaminerjik nöronları yıkarak insanda Parkinson benzeri bir klinik tablo oluşturur. Öte yandan dopaminerjik aşırı etkinlik de motor bozukluklara neden olur (Huntington koresinde veya bromokriptin ve levodopa tedavisi sırasında yan tesir olarak meydana gelebildiği gibi). (iii) Hayvanlarda striatumun dopaminerjik innervasyonunun kaybı, sensorimotor integrasyonu ve kognitif fonksiyonları bozar. Striatal dopaminerjik sistemin aşırı etkinliği ise aşağıda belirtildiği gibi, stereotipik hareketler oluşmasına neden olur.

Dopamin agonisti olan **apomorfin** deney hayvanlarında lokomotor hareketleri artırır. Ufak dozda verildiğinde ise hareketlerde azalma yapar; bu, olasılıkla otoreseptörlerin uyarılması ile dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salıverilmesinin inhibisyonuna bağlıdır. Yüksek dozda verilen apomorfin ise sıçanlarda **stereotipik davranış** oluşturur; hayvanda koklama, baş ve ekstremitelerde yinelenen hareketler ve doz yeterli derecede yüksekse devamlı kemirme, ısırma ve yalama gözlenir. Bu davranış kalıbının oluşmasında gerek nigrostriatal ve gerekse mezolimbik sistemin aktivasyonunun rol oynadığı sanılmaktadır.

Sıçanlarda mezensefalon içine 6–hidroksidopamin injeksiyonu, olasılıkla nigrostriatal ve mezolimbik dopaminerjik nöronları tahrip ederek, akinezi, hipofaji, hipodipsi ve somnolens oluşturur. Sözü edilen dopaminerjik nöronların ağızla (yeme ile) ilgili motor reaksiyonların (çiğneme, dil hareketleri ve yutma gibi) oluşmasında ve koordinasyonunda özel bir yerlerinin bulunduğu sanılmaktadır. Dopamin agonisti apomorfinin yaptığı yukarıda belirtilen etkiler de bu varsayımı destekler. L–dopa ile tedavi edilen Parkinsonlu hastalarda veya nöroleptik ilaçlarla uzun süren tedaviye bağlı olarak gelişen tardif diskinezi sendromunda, ağızla ilgili istem–dışı hareketlerin oluşması da bu varsayıma uygun düşer. Lateral hipotalamusta bulunan **beslenme merkezi** (feeding center) dopaminerjik nöronlar tarafından inhibe edilir; bu durum iştah azalmasına yol açar.

Sıçanların beyninin belirli yerlerine yerleştirilen elektrodlar ile yapılan elektriksel uyarılar hayvanda **'ödüllendirme'** (rewarding) veya başka bir deyimle **'pozitif pekiştiri'** (positive reinforcement) yapabilir; elektrod yerleştirilmiş hayvana pedala basmak suretiyle self–stimülasyon yapma olanağı **(intrakranyal self–stimülasyon, İKSS)** verilirse hayvan kendi beynini uyarır ve 'keyiflenebilir'. İnsan beyninde sıçan beynindeki noktalara uyan yerlerin (örneğin septal bölge ve n. caudatus) elektriksel uyarılmasının keyif verici etkisinin olduğu saptanmıştır. Sıçanlarda medyal önbeyin demetine yerleştirilen elektrodun stimülasyonuna bağlı ödüllendirme, aç hayvanda besinin yaptığı ödüllendirmeden daha güçlü bulunmuştur. Bu demetin stimülasyonu ile oluşan ödüllendirmede, dopaminerjik ve kolinerjik sistemlerle birlikte henüz belirlenemeyen diğer nöron sistemlerinin de katkısı olduğu saptanmıştır. Bu olayda noradrenerjik sistemin katkısı tartışmalıdır. İnsanda majör depresyonun ödüllendirme sisteminin hipoaktivitesine bağlı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, dopaminerjik sistemin aktivasyonunun ve kokain ve amfetaminler gibi bu sistemi aktive eden ilaçların; İKSS'yi fasilite ettikleri ve ödüllendirmeli öğrenme davranışının kazanılmasını kolaylaştırdıkları saptanmıştır.

Kokain ve amfetaminler gibi sinapslarda dopaminerjik etkinliği güçlendiren ilaçların ve heroin ve diğer opioid ilaçların, THC (esrarın aktif maddesi), nikotin ve alkol gibi görünüşe göre dopaminerjik etkileri olmayan pozitif pekiştirici ("keyif verici") etkili ilaçların bu afektif (duygudurumsal) etkileri başta **nucleus accumbens'in kabuk ("shell") kısmı** olmak üzere limbik sistem yapılarındaki mezokortikolimbik dopaminerjik sinir uçlarından nörotransmiter dopaminin salıverilmesini artırmalarına bağlıdır. N. accumbens'in lezyonu (tahribi) veya D_1 ve D_2 reseptör antagonistlerinin verilmesi; bu maddelerin pozitif pekiştirici etkisini azaltır.

D_1 ve D_2 reseptör "genleri silinmiş" ("D_1 ve D_2 knock-out") farelerde alkolun (etanolun) ödüllendirici (pozitif pekiştirci, bkz. 65. Konu) özelliğinin azaldığı bulunmuştur. Benzer şekilde, morfinin koşullanmış ("conditioned") yer tercihi ve self-stimülasyon paradigmalarında incelenen ödüllendirici etkinliği de D_2 reseptörleri silinmiş farelerde azalır. Benzer deneylerle D_3 reseptörlerin ilaç bağımlılığında ilaç arama davranışının oluşmasında ve tedavi edilen bağımlıda ilaç kullanma davranışının nüksetmesinde rol oynadığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir.

Bu olaylarda D_3 resptörlerin, direkt pekiştirici etkide değil, bağımlılık yapıcı ilaç kullanma motivasyonunda rol oynadığı ileri sürülmüştür. D_3 reseptörlerin sensorimotor yolakta "kapı açma kapama" ("gating") sürecinde noksanlık (defekt) gelişenlerde (şizofrenide olduğu gibi) önemli olduğu sanılmaktadır.

Beyin dopaminerjik sisteminin, bilişim (kognitif) fonksiyonlarının önemli ögeleri olan öğrenme ve bellek olaylarında da önemli rolü vardır. Nitekim D_2 dopamin reseptör genleri silinmiş fareler belleğin çeşitli formlarında, çalışma belleği ("working memory") (buna "kısa süreli bellek" de denilebilir) ve uzaysal bellek dahil, eksiklik ("deficit") gösterir. Çalışma belleğinde prefrontal dopaminerjik sistem önemli rol oynar.

Santral dopaminerjik sistemin, erkekte seksüel dürtüyü artırdığına ve ereksiyonu fasilite ettiğine inanılmaktadır. Dopamin agonisti apomorfin erkekte seksüel dürtüyü artırır; Subemetik dozlarda (0.5 mg) injekte edilen apomorfin'in idiyopatik erektil disfonksiyonlu kimselerde ereksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Apomorfin, sublingual yoldan 2 mg dozunda verilmek suretiyle erektil dis-

fonksiyon tedavisinde kullanıma girmiştir. Parkinson hastalığı nedeniyle levodopa ile tedavi edilen erkeklerin en az %2–4'ünde libidonun belirgin derecede fazlalaştığı saptanmıştır.

Tuberoinfundibuler dopaminerjik sistem tarafından hipotalamohipofizeal portal damarlar içine salıverilen **dopamin, nörohormon** görevi yapar ve ön hipofizden prolaktin, büyüme hormonu ve gonadotropin salgılanmasını inhibe eder (bkz. 84. Konu).

Karotis bifurkasyonundaki karotid cisimciklerindeki hücreler, dopamin içerirler; bu hücrelerin salıverdiği dopamin, D_2 türü dopamin reseptörlerini aktive ederek kemoreseptörlerin duyarlığını azaltır.

Noradrenalin

SSS'de noradrenerjik nöronların büyük bir kısmının somaları beyin sapında **locus coeruleus**'ta (**LC**) toplanmıştır. Dördüncü ventrikülün tabanının yukarı kısmında pons'un dorsolateral tegmentum'u içinde bulunan bu mavimtrak renkli ufak çekirdek, beyin ve omuriliğe uzanan **noradrenerjik innervasyonun "santral"ını** (ana kaynağını) oluşturur.

Noradrenerjik sinir uçlarında nörotransmiter noradrenalinin sentezi L–tirozinden başlayarak aşağıdaki sıraya göre yapılır:

L–tirozin → L–DOPA → L–dopamin → L–noradrenalin

Noradrenalin periferde sempatik sinir uçlarının nörotransmiteri olduğundan ve nörotransmiter olarak çeşitli nitelikleri ilk olarak ve daha etraflı bir şekilde sempatik sinir ucunda incelendiğinden bu maddenin sentez, salıverilme ve metabolizmasına 70. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

SSS'de noradrenalin'in majör metaboliti. **3–metoksi–4–hidroksifeniletilenglikol (MHPG)**'dir. MHPG çok liposolübl bir metabolittir ve beyin dokusundan kan dolaşımına kolayca geçer. İdrar içinde atılan MHPG miktarı SSS'de noradrenalin metabolizma hızının güvenilir bir ölçüsüdür. Bu metabolit periferde sempatik sinir uçlarındaki noradrenalin'in metabolizması sonucunda da oluşur. Maymunlarda idrarla atılan MHPG'nin yaklaşık yarısının SSS'den, kalan kısmının ise periferden geldiği saptanmıştır; oysaki idrarla atılan vanililmandelik asid (VMA), normetanefrin ve noradrenalinin hemen hemen tümü periferden gelir ve periferik sempatik etkinliğin ölçüsü olarak değerlendirilebilir.

Noradrenalin'in SSS'deki dağılımı etraflı bir şekilde incelenmiştir. Maymunlarda beyindeki noradrenalin'in %70'den fazlasının LC'de ve ondan çıkan aksonların ucunda yer aldığı saptanmıştır. En yüksek konsantrasyonda noradrenalin içeren beyin bölgesi hipotalamus, ayrıca amigdalanın merkez nukleusu ve hipokampusun girus dentatusu gibi limbik yapılardır; en düşük konsantrasyonda noradrenalin içeren yer serebellum korteksidir. LC'deki kadar olmasa da noradrenerjik nöronların yoğun olduğu diğer bir yer mezensefalondaki retiküler formasyon bölümünün **lateral tegmental alanı**dır (LTA). Beyin sapında başka yerlerde de noradrenerjik nöron kümeleri vardır. Bu nedenle beyin sapındaki noradrenerjik nöron toplulukları bir **adalar kümesine** benzetilir; LC bunlardan biri ve en büyüğüdür. Beyin sapındaki bazı noradrenerjik nöronlarda ve periferde postgangliyonik sempatik sinir uçlarında noradrenalinle birlikte nöropeptid Y adlı nöropeptidin de ko–transmiter olarak depolandığı saptanmıştır.

Noradrenerjik reseptörler: SSS'deki noradrenerjik sinapslarda noradrenalin'in etkilediği noradrenerjik reseptörler, periferde sempatik sinirlerin ucundaki nöroefektör kavşaklarda bulunanların aynıdır. SSS'de α_1, α_2, β_1 ve β_2 olmak üzere başlıca 4 çeşit noradrenerjik reseptör vardır. Uygun radyoligandlar kullanılmak suretiyle SSS'deki noradrenerjik reseptörlerin dağılımı incelenmiştir. Alfa–adrenerjik reseptör dansitesinin en fazla olduğu bölge beyin korteksi ve hipotalamustur; en düşük olduğu bölge ise serebellum korteksidir. α_1 alttipi reseptörler postsinaptik konum gösterirler ve metoksamin gibi bu tür reseptörleri oldukça selektif bir şekilde etkileyen ilaçlar EEG'de ve davranışta uyanca (arousal'a) neden olurlar. α_2 alttipi reseptörler ise kısmen presinaptik ve kısmen de postsinaptik olarak yerleşmişlerdir. Presinaptik uçlarda yerleşmiş olan α_2 otoreseptörlerin aktivasyonu (klonidin verildiğinde olduğu gibi) noradrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini azaltır ve santral noradrenerjik sistemi genelde inhibe eder. Klonidin ve benzeri ilaçlar sedatif ve anksiyolitik etki oluşturabilirler; α_2–reseptörleri bloke eden yohimbin ise zıt yönde etki yapar. Beta–adrenerjik reseptörlerden zengin olan bölgeler limbik sistem, hipokampus, amigdala ve septum bölümleri, serebellar korteks ve bazal gangliyonlardır. Noradrenalinden en zengin yapılardan biri olan hipotalamusun beta–reseptör dansitesi orta derecededir; bu yapıdaki adrenerjik reseptörlerin çoğu alfa–tipindedir. Hipotalamusta noradrenerjik sinir uçlarında bulunan β_1 ve β_2 türü reseptörlerin aktivasyonunun noradrenalin salıverilmesini artırdığı bulunmuştur. β_2–alttipi reseptörleri etkileyen salbutamol'un yaptığı üç etkinin yani uyanç durumundaki artma, bazı kimselerde gözlenen keyif verici (pozitif pekiştirici) etki ve antidepresan etkinin beyindeki β_2–reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olması olasıdır. Beta–reseptörlerin bir kısmının glia hücrelerinde olduğu saptanmışsa da bu hücrelerdeki fonksiyonları belli değildir. Selektif–olmayan lipofilik beta–reseptör blokörü olan propranolol alanlarda gözlenen sedasyon, uyuklama, halüsinasyon ve delüzyon gibi belirtilerin β_2–reseptörlerin blokajına bağlı olması olasıdır.

Serebellumdaki Purkinje hücrelerine ve hipokampustaki piramidal nöronlara mikroiyontoforezle noradrenalin uygulanmasının genellikle hiperpolarizasyon yaptığı ve bu hücrelerin spontan deşarjlarını inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Bu etkiler beta–reseptörler aracılığı ile oluşmakta ve aynı hücrelere sAMP uygulanması ile benzer sonuçlar alınmaktadır. Noradrenalin'in SSS'de nöron düzeyinde genellikle inhibitör etki yapan bir nöromediyatör olduğu ve başlangıçta açıklanan disinhibisyon olayıyla eksitasyon yapabileceği söylenebilir. Noradrenalin'in inhibitör etkisi hiç olmazsa bazı yerlerde "duruma–bağımlı"dır; şöyle ki

örneğin serebellumdaki hedef nöronlar yüksek frekanslı deşarj yapmakta iken inhibitör etki daha düşük olur.

Noradrenerjik yolaklar: Locus coeruleus'tan SSS'nin çeşitli bölgelerine noradrenerjik aksonlar genellikle aşağıdaki 5 yolak içinde giderler:

(i) Korteks ve hipokampusa kadar uzanan ve retiküler formasyonun dorsal kısmında seyreden **'dorsal demet', (ii) Medyal hipotalamusu, ön beyinin bazal kısmını ve limbik sistemin bir kısmını** innerve eden **"ventral demet".** Ventral ve dorsal demetler diensefalon'dan geçerken kısa bir mesafe boyunca birleşirler, **"medyal önbeyin demeti"**ne katılırlar ve sonra birbirinden tekrar ayrılırlar. **(iii)** Serebellum korteksindeki **Purkinje hücrelerini** innerve eden yolak. **(iv)** Hipotalamusun hipotalamik hormon salıverilmesi ile görevli **supraoptik ve paraventriküler nukleusları** ile diğer bazı yerlerine giden noradrenerjik yolak. **(v) Omurilikte** ventral ve dorsal boynuzları ve yan boynuzlardaki pregangliyonik sempatik nöronları innerve eden **inici noradrenerjik yolak.**

LC'den, bu yolaklardan başka, beyin sapında "vazomotor merkezi" kapsayan **rostral ventrolateral medulla oblongata**'ya (bkz. 38. Konu 4. Bölüm) ve aynı bölgedeki diğer yapılara (vagus'un dorsal motor çekirdeği ve n. tractus solitarii dahil) noradrenerjik aksonlar gider. Bu noradrenerjik yolak periferik sempatik sistemin ve kardiyovasküler sistemin kontroluna beyin sapı düzeyinde katkıda bulunur; omuriliğe giden inici noradrenerjik yolağın etkisini pekiştirir.

Pontobulber lateral tegmentumda bulunan noradrenerjik nöron topluluklarının aksonları beyin sapının diğer bölgelerine, omuriliğe, hipotalamusa ve bazal telensefalona uzanırlar. Bu aksonlar, **lateral tegmental noradrenerjik sistem** adı verilen ve LC sistemine göre ikincil önemi olan ufak bir noradrenerjik sistem oluştururlar.

LC'ye gelen aferent sinirler, tıpkı oradan çıkan eferentler gibi, beyinin çeşitli yerleri ile ilgilidirler. Bunların bir kısmının retiküler formasyondan, beyin sapındaki çeşitli duyusal çekirdeklerden, serotonerjik "raphe" nöronlarından, hipotalamustaki kortikotropin–salıverici hormon (CRH) nöronlarından, ön beyinin değişik bölgelerinden ve omurilik arka boynuzundaki ağrıya duyarlı nöronlardan geldikleri saptanmıştır. Bu aferent sinirlerin kolinerjik, serotonerjik, ve enkefalinerjik nöromediyatörlerle LC'yi etkiledikleri gösterilmiştir. LC'deki noradrenerjik nöronlarda yoğun şekilde opioid reseptörleri ile α_2–adrenerjik ve GABAerjik reseptörler bulunur. Bu yapı, enkefalinerjik ve GABAerjik aksonlar tarafından inhibe edilir.

Fizyolojik önemi: LC'nin elektriksel olarak uyarılması veya lezyonla tahrip edilmesi sonucu meydana gelen belirtilere bakarak, SSS'deki noradrenerjik sistemin önemli davranış şekillerinin oluşturulmasında rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bu sistemin aktivasyonu ile ortaya çıkan davranış kalıbı kısaca, **dikkat–kesilme, korku veya alarm durumu, anksiyete ve panik reaksiyonu** diye özetlenebilir. Ayrıca, tremor ve periferde sempatik hiperaktivasyon belirtileri bu davranışın diğer öğelerini oluştururlar. İnsanda LC bölgesinin elektriksel uyarılmasının, genel korku ve ölüm korkusu yarattığı saptanmıştır. Maymunlarda LC'nin elektriksel uyarılması **uyanıklık halinin ve dikkatin artmasına** ve korku reaksiyonuna neden olur. Hipotalamustan LC'ye gelen CRH nöronları nedeniyle LC'nin aktivasyonu **"stres reaksiyonları"nın bir öğesini** oluşturur.

LC'nin elektrolitik lezyonla **tahrip edilmesi** ise hayvanda uyuşukluk ve çevreye karşı ilgisizlik oluşturur ve daha önce korku reaksiyonuna yol açan durumlar karşısında hayvanın sakinliğini sürdürmesine neden olur. Adı geçen hayvan türünde LC lezyonu hiperfaji (fazla yeme) ve hiperdipsiye (fazla su içmeye) de neden olmaktadır.

LC'den omuriliğin yan boynuzlarına inen noradrenerjik yolakların buradaki sempatik nöronları etkileyerek **sempatik aktivasyon** yapması olasıdır. SSS'deki noradrenerjik sistemle periferdeki sempatik noradrenerjik sistem topografik organizasyon ve fonksiyonları bakımından apayrı sistemler olmakla beraber, bu iki sistemin aynı temel uyaranlarla (kan hacmindeki azalma ve hiperkapni gibi) uyarıldıkları veya santral noradrenerjik sistemin uyarılmasının, yukarıda değinildiği gibi, çoğu zaman periferik sempatik sistemin uyarılmasına da yol açtığı saptanmıştır. **Opioid ilaç abstinensi (yoksunluk sendromu)** esnasında ortaya çıkan ve klonidin ile kontrol altına alınabilen sempatik hiperaktivitenin oluşmasında, LC'nin aracılık ettiği ileri sürülmüştür.

İnici yolağın omurilik arka boynuzunda substantia gelatinosa'ya giden lifleri, L. coeruleus'un ağrı impulslarının girişi üzerindeki kontrolunu **(antinosisepsiyonu)** sağlarlar. Maymunlarda ve sıçanlarda intratekal klonidin veya noradrenalin uygulanmasının **analjezi yaptığı** gösterilmiştir. Bu olay omurilikteki α_2–reseptörlerin (olasılıkla presinaptik) aktivasyonuna bağlıdır. Omuriliğin ventral boynuzuna giden lifler ise, lokomotor fonksiyonun noradrenerjik modülasyonunda rol oynarlar.

Uyku ile ilgili proçeslerde noradrenerjik sistemin yeri tam olarak aydınlatılmamıştır. Beyinde dopamin ve noradrenalin etkinliğini artıran ilaçlar (amfetaminler ve kokain gibi) uykunun total süresini ve REM uykusu süresini kısaltırlar; fakat amfetaminler uzun süre kullanılırlarsa bu etkilere karşı tolerans gelişir. LC'nin REM esnasında oluşan PGO dalgasının jeneratör nöronlarının bulunduğu ponstaki çekirdekleri baskı altında tutması olasıdır. Rezerpin ve benzeri ilaçlarla noradrenerjik sinir uçlarında noradrenalin depolarının boşaltılması, PGO dalgalarının sıklığını artırır. LC'den omuriliğe inen noradrenerjik yolağın **REM uykusu sırasında oluşan kas gevşemesinde** rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ancak, REM esnasındaki gevşemeye serotonerjik sistemin de önemli ölçüde katkıda bulunduğu saptanmıştır.

Majör depresyonlu bazı olgularda depresyon nedeni, beyinde noradrenerjik etkinliğin azalması olabilir. Bu olgularda idrarla atılan günlük MHPG miktarı düşük bulunmuştur. Bu niteliği gösteren olgular desipramin ile tedaviye iyi yanıt verdikleri halde, amitriptilin ile tedaviye yanıt vermezler. Birinci ilaç sinapslarda noradrenalin geri-alımı-

nı (re–uptake'ini) selektif olarak inhibe eder.

LC'den hipotalamusa giden noradrenerjik sinir lifleri oradaki nöronların bazılarından **nörohormon salgılanmasını** etkilerler. Noradrenerjik nöronlar, gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salıveren nöronları uyarırlar ve hipofizden gonadotropin salgılanmasını artırırlar. ACTH salgılanmasını α–reseptörler aracılığı ile inhibe ederler; büyüme hormonu salgılanmasını ise aynı tip reseptörler aracılığı ile artırırlar. Noradrenerjik lifler arka hipofizden vazopresin salgılanmasını inhibe ederler. Deney hayvanlarında medulla oblongata'da A1 bölgesindeki noradrenerjik nöronların tahribinin aşırı vazopresin salgılanmasına bağlı hipertansiyona neden olduğu bulunmuştur.

Adrenalin

Adrenerjik nöronlar santral sinir sisteminde kısıtlı bir bölgede ve az sayıda bulunurlar. Bu nöronlarda adrenalin sentezi, noradrenerjik sinir ucunda noradrenalin için belirtilene benzeyen bir şekilde olur; bu sinir uçlarının noradrenerjik uçlardan farkı, **feniletanolamin N–metil transferaz (FNMT) enzimi** içermeleridir; bu enzim sentezin son basamağında noradrenalini adrenalin'e dönüştürür. PNMT'ye özgü immünohistokimyasal yöntemlerin geliştirilmesiyle 1970'lerin ortasında, SSS'de adrenerjik nöronların anatomik konumu aydınlatılmıştır. Adrenerjik nöron somalarına, ufak kümeler halinde, sadece medulla oblongata içindeki retiküler formasyon bölümünde rastlanılmıştır. Bunlardan çıkan aksonların bir kısmı noradrenerjik dorsal ve ventral demetler içinde talamusa, hipotalamus ve diğer diensefalik yapılardaki çekirdeklere ve periakveduktal gri maddeye giderler; diğer bir kısmı ise vagusun dorsal motor nukleus'una, nucleus ambiguus'a, n. tractus solitarii'ye ve omuriliğin yan boynuzuna giderler. Bunlardan en fazla incelenen bir adrenerjik nöron topluluğu, medullanın rostral ventrolateral bölgesinde bulunur. Bu noktanın elektriksel stimülasyonu hipotalamustaki ve omurilik yan boynuzundaki nöronları α_2–reseptörler aracılığı ile uyararak ortalama kan basıncını yükseltir. Adrenerjik nöronlarda, adrenalin yanında nöropeptid Y'nin ve omurilikteki akson uçlarında P maddesinin bulunduğu saptanmıştır.

SSS'deki adrenerjik nöronların duygudurum ve davranışa olan katkıları tartışmalıdır. İnici (omuriliğe giden) yolak kardiyovasküler sistemin santral kontrolunda rol oynayabilir. Sözkonusu kontrola hipotalamusa giden çıkıcı adrenerjik yolağın da katkısı olabilir.

Serotonin

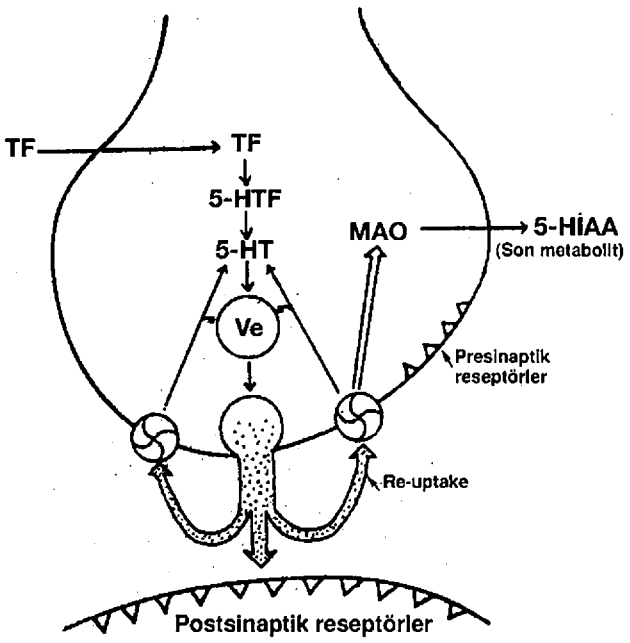
Serotonin (5–hidroksitriptamin, 5–HT), beyindeki nörotransmiter ve nöromodülatör görevi etraflı bir şekilde incelenmiş bir monoamindir. Histofluoresans ve diğer yöntemlerle serotonerjik nöron ve yolakların beyindeki dağılımı belirlenmiştir; ayrıca, serotonerjik reseptörlerin dağılımı ve nitelikleri de aydınlatılmıştır.

Beyindeki serotonerjik sinir uçlarında serotonin, birbirini izleyen iki olayla sentez edilir (bkz. Şekil 54.4 ve 87. Konu): (i) L-triptofanın **triptofan hidroksilaz**la hidroksillenmesi ve (ii) ilk olay sonucu oluşan **5-hidroksitriptofan**ın aromatik L-amino asid dekarboksilaz tarafından dekarboksillenmesi.

Serotonerjik sinir uçlarında sentez edilen serotonin büyük veziküllerde (yaklaşık 100 nm çaplı) depo edilir. Omurilik arka boynuzundaki supraspinal kaynaklı sinir uçlarında, kısmen ayrı veziküller içinde olmak üzere bu aminle birlikte **P maddesinin** toplandığı saptanmıştır. Veziküllerden sitoplazmaya sızan serotonin, orada MAO (özellikle MAO A) enzimi tarafından **5–hidroksiindolasetik asid'e (5–HİAA) oksidlenerek inaktive edilir.** Serotonin salıverilmesinin arttığı durumlarda bu asidin vücut sıvılarındaki ve idrardaki miktarı yükselir.

Serotonerjik sinaps aralığına salıverilen serotonin'in inaktivasyonu esas olarak **geri-alım** (re–uptake) suretiyle olur. Sinir ucu membranında, bu olaya özgü bir **serotonin pompası veya serotonin transportörü (SERT)** mekanizması bulunur. Sinir ucundaki otoreseptörler serotonin salıverilmesini düzenlerler.

Serotonerjik sinapsları etkileyen ve bir kısmı ilaç olarak tedavide kullanılan, fakat büyük bir kısmı sadece deneysel farmakolojide inceleme aracı olarak kullanılan bir-



Şekil 54.4. Serotonerjik bir sinapsta akson ucu ve postsinaptik membranın şematik olarak gösterilişi, serotonin sentezi ve yıkımı. TF: triptofan. 5–HTF: 5–hidroksitriptofan, 5–HT: 5–hidroksitriptamin (serotonin), Ve: vezikül. MAO: monoamin oksidaz, 5 HİAA: 5–hidroksiindolasetik asid. Çapraz çizgili yuvarlak, membrandaki aktif transport (re–uptake) mekanizmasını ve dişli kısımlar presinaptik ve postsinaptik serotonin reseptörlerini gösterir. Sinaps aralığına salıverilen serotonin presinaptik reseptörleri (otoreseptörleri) de etkiler ve kendi salıverilmesini frenler (negatif feedback inhibisyon).

* Bu sözcük Fransızca raphé'den gelir, rafe diye okunur.

çok ilaç vardır. Bu ilaçlardan bazıları Tablo 54.1'de gösterilmiştir.

Serotonerjik nöronlar ve yolaklar: Beyindeki serotonerjik nöronların büyük kısmı, beyin sapında, orta çizgi üzerinde bulbusun alt kısmındaki **raphe* pallidus** nukleusundan mezensefalonun alt kısmındaki **raphe dorsalis** nukleusuna kadar olan alanda yerleşmiş 9 çekirdekten oluşan **"raphe sistemi"** içinde yerleşmiştir. Sıçan raphe sistemini oluşturan nöronlar **medyan ve dorsal** olmak üzere iki grup halinde kümelenmişlerdir. **Medyan raphe hücrelerinin** tahribi hipokampus'un serotonin düzeyini ileri derecede düşürür ve lokomotor etkinlikte artma yapar. Raphe sistemindeki nöronların aksonları yaygın dağılım gösteren bir **"çıkıcı yolak"** oluştururlar, pontomezensefalik retiküler formasyondaki diğer hücreleri, n. geniculatus lateralis'i, hipotalamus'u, amigdala ve hipokampus'u ve beyin korteksini innerve ederler. Bu yolağın **uyku ve kortekstek nöronların** senkronizasyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Raphe sisteminden kaynaklanan ikinci bir yolak **inici tiptedir.** İnici yolağın bir bölümü retiküler formasyona dahil yapılardan biri olan, yukarı bulbustaki nucleus raphe magnus'tan ve çevresinden (rostral ventral medulla'dan) başlar, omuriliğin arka boynuzuna gider; **antinosiseptif nitelikte** olan bu yolağın uyarılması arka boynuzdaki ağrı ile ilgili 2. sıra nöronların bir kısmını oluşturan spinotalamik nöronların inhibisyonuna neden olur ve analjezi yapar. Diğer bir inici yolak omuriliğin ön boynuzuna gider; bu yolak uyku esnasında kas tonusunun azalmasında, noradrenalinle birlikte rol oynar.

Memeli türlerinin çoğu dahil, vertebralıların retinasının amakrin tabakasında serotonerjik nöronlar bulunur.

Serotonin reseptörleri: Serotonin reseptörlerinin halen SSS'de ve periferde 14 alttipinin varlığı gösterilmiştir. Bunlar 5–HT_1, 5–HT_2, 5–HT_3, 5–HT_4, 5–HT_5, 5–HT_6 ve 5–HT_7 reseptörler olarak 7 tip halinde sınıflandırılmıştır. Bunların heterojen olduğu saptanmış ve 5–HT_1, 5–HT_2 ve 5–HT_5 reseptörlerin alttipleri belirlenmiştir; bunlar, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A} ve 5-HT_{5B} reseptör alttipleridir; ancak son ikisinin fonksiyonel önemi yeterince aydınlatılmamıştır. 5–HT_3 reseptörler **reseptörle kenetli iyon (sodyum) kanalı** niteliğinde, diğerlerinin hepsi **G–proteini** ile adenilil siklaz'a veya fosfoinozitidaz ya da potasyum kanallarına pozitif veya negatif şekilde **kenetli** membran reseptörleridir. Bu reseptör tiplerinin selektif agonist ve antagonistleri vardır; bu tür selektif ilaç geliştirilmesi, ilaç geliştirme laboratuvarlarının önemle üzerinde durdukları bir konudur. Reseptörlerin SSS ile ilgili olanlarına aşağıda değinilmiştir:

(i) 5–HT_1 reseptörler: 5–HT'ye karşı yüksek afinite ve gerçekte antidopaminerjik bir ilaç olan spiperon'a karşı düşük afinite göstermeleri ile ayırt edilen ve nöronların hiperpolarizasyonuna (inhibisyonuna) aracılık eden reseptörlerdir. **5–HT_{1A} reseptörler,** raphe nukleuslarından beynin çeşitli yerlerine akson gönderen serotonerjik nöronların orada yaptıkları postsinaptik inhibisyona aracılık ederler. Dorsal raphe serotonerjik nöronlarının soma ve dentritlerinde de 5–HT_{1A} reseptörler bulunur ve onların aktivasyonu bu nöronları inhibe eder; bu nöronların akson terminallerinde de otoreseptör olarak adı geçen reseptörler bulunur. **Majör depresyonlu hastaların bir alt–grubu**nda, raphe nöronlarında 5–HT_{1A} tipi somatodendritik otoreseptörlerin etkinliğinin (inhibitör etkinlik) ve beyinde 5–HT_2 reseptör sıklığının arttığı bulunmuştur. Bu tür reseptörlerin antidepresan ilaçlarla tedavi sırasında densitizasyonu sonucu raphe nöronları ve dolayısıyla raphe-limbik sistemde disinhibisyon olur. Buna bağlı olarak adı geçen sistemin aktive edilmesi bu ilaçların antidepresan etki oluşturma-

TABLO 54. 1
SSS'de serotonerjik sinapslarda impuls aşırımını etkileyen ilaçlar

Serotonin agonistleri (direkt agonistler) (serotonomimetikler):

Kuipazin (parsiyel agonist), bufotenin, psilosin, meskalin, dimetiltriptamin, 5–metoksi–N, N–dimetiltriptamin (MDMT), 1–(m–Trifluorometil–fenil) piperazin.

Serotonin düzeyini yükseltenler (prekürsörler): L–Triptofan, 5–hidroksitriptofan (5–HTF)

Serotonin salıvericiler (indirekt agonistler[1])

a) Özgül[2]: Fenfluramin, p–kloramfetamin, metilendioksimetamfetamin (MDMA),
α–etiltriptamin (ETA)

b) Özgül-olmayan[3] : Rezerpin, tetrabenazin

Nörotoksinler[4]

5,6– Dihidroksitriptamin, 5,7– dihidroksitriptamin (daha selektif), p–kloroamfetamin, metilendioksimetamfetamin (MDMA)[2]

Geri-alım (re-uptake) inhibitörleri:

a) Özgül: Amitriptilin, klomipramin, fluoksetin, paroksetin, zimelidin, fluvoksamin, trazodon, sertralin, sitalopram

b) Özgül-olmayan: Bazı trisiklik antidepresanlar[3]

Reseptör blokörleri: Metne bakınız.

Sentez inhibitörleri: p–Klorfenilalanin (PKFA)

Serotonin yıkımını azaltanlar:

a) Özgül (selektif) MAO inhibitörleri: Klorjilin[5], moklobemid[5], selejilin[5]

b) Özgül-olmayan MAO inhibitörleri[6]: Fenelzin, nialamid, pargilin, harmalin ve diğerleri

1. Serotonin salıverilmesinden sonra sinir ucundaki nörotransmiter düzeyinin kısa veya uzun bir süre düşük kalmasına neden olabilirler (boşaltıcı etki). 2. Aynı zamanda uptake'i inhibe ederler. MDMA ve ETA düşük dozlarda salıverici (indirekt agonist) etki yaparlar ve yüksek dozlarda serotonerjik uçları yıkarlar (nörotoksik etki). 3. Katekolaminerjik sinir uçlarını da etkilerler. 4. Serotonerjik sinir uçlarını yok ederler. 5. İlk ikisi serotonin ve katekolaminleri tercihan inaktive eden MAO A'yı, sonuncusu ise dopamini daha fazla yıkan MAO B'yi inhibe eder. 6. Hem MAO A ve hem de MAO B'yi inhibe ederler.

sında önemli rol oynar (bkz. 63. Konu). Hipokampus ve diğer limbik sistem nöronlarında yerleşmiş olan ve **raphe–limbik sistemi** oluşturan yolakların ucundan salıverilen serotoninle etkilenen 5–HT_{1A} reseptörlerin atipik bir anksiyolitik olan buspiron tarafından aktive edildiği bulunmuştur. Bu reseptörlerin hipoaktivitesinin anksiyete olayına katkıda bulunduğu sanılmaktadır. 5–HT_{1A} reseptörlerin parsiyel agonisti olan bu ilaç, hipoaktivite durumunda postsinaptik 5–HT_{1A} reseptörleri aktive edebilir. Etki mekanizmasına 59. Konuda değinilmiştir. Sözkonusu reseptörlerin aktivasyonu adenilat (adenilil) siklazı inhibe eder ve fosfoinozitid hidrolizini artırır. Medulla oblongata'nın ventral yüzündeki nukleusların 5–HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu kan basıncını düşürür. 5–HT_{1A} reseptörlerin agonisti flesinoksan'ın ve urapidil'in antihipertansif etkisi kısmen bu olaya bağlıdır (urapidil aynı zamanda α_1–adrenerjik reseptör antagonistidir). 5–HT_{1A} reseptörler beyin dışında enterik kolinerjik nöronlarda da bulunur.

5–$HT_{1B/D}$ reseptörler beyinde striatum, hipokampus, s. nigra, bazal gangliyonlar, korteks hipokampus raphe nukleusları, VSM ve omurilikte ve periferde otonomik sinir uçlarında heteroreseptör ve otoreseptör görevi yapan presinaptik reseptörlerdir. Raphe çekirdeklerinde ve hipotalamusta somatodendritik otoreseptör olarak bulunur. **Sumatriptan** ve benzeri triptanların 5–$HT_{1B/D}$ reseptörlerin selektif bir agonist ligandı olduğu bulunmuştur. Bu ilaçlar **akut migren krizinin** tedavisinde kullanılırlar. Terapötik etkinin mekanizmasına 74. Konuda değinilmiştir. Bu tür reseptörler sempatik gangliyon hücrelerinin inhibisyonuna da aracılık eder.

5–HT_{1C} reseptörler son yapılan sınıflandırmada **5–HT_{2C}** alttipi olarak, 5–HT_2 reseptör alttipleri arasına konulmuştur. Dorsal raphe, hipokampus, korteks ve beyin dışında trigeminus sinir uçlarında 5–HT_{1F} reseptörler de bulunur ve işlevleri 5–$HT_{B/D}$'lerinkine benzer; ancak damarlarda bulunmazlar.

5–HT_1 reseptörlerin ortak selektif bir antagonistleri metiotepin ve selektif bir agonisti 5–karboksamidotriptamin'dir. Alttiplere özgü agonist ve antagonistler de vardır. Metizerjid ve ketanserin 5–HT_1 reseptörleri bloke eder.

(ii) 5–HT_2 reseptörler: Radyoligand bağlama yöntemi ile yapılan incelemelerde serotonine düşük afinite ve spiperon, LSD ve ketanserine yüksek afinite göstermeleri ile ayırt edilen reseptörlerdir. 5–HT_{2A}, 5–HT_{2B} ve 5–HT_{2C} alttipleri ayırt edilmiştir. Bunlardan birincisi korteks ve olfaktor tüberkülde ve üçüncüsü beyinde koroid pleksuslar, s. nigra ve bazal gangliyonlarda bulunur, ikincisi esas olarak gastrointestinal sistem, uterus ve damarların endotelinde ve düz kasında bulunur. Beyinde 5–HT_{2A} ve 5–HT_{2C} reseptörler nöron membranında fosfoinozitidaz ile kenetlenmişlerdir. Bunların aktivasyonu nöronda inozitol trifosfat ($İP_3$) ve Ca^{2+} düzeyini artırır ve protein kinaz C'yi stimüle eder. Böylece adıgeçen 2 reseptör alttipi, nöronlarda **serotonin'in eksitatör etkilerine aracılık ederler.** Serotonin 5–HT_2 reseptör agonistlerinin deney hayvanlarında oluşturduğu **5–HT sendromu** (bkz. s.640) ve bunun bir parçası olan "wet dog shake" davranışı beyinde 5–HT_2 reseptör alttiplerinin aktive edilmesine bağlıdır. Ketanserin, mesulergin ve ritanserin gibi antagonist ilaçlar bu sendromu inhibe ederler. Güçlü bir halüsinojen olan LSD bu reseptörlerin güçlü bir parsiyel agonistidir. Ancak LSD'nin tipik etkilerinin serotonin ile ilişkili olması tartışmalıdır.

5–HT_{2A} reseptörler beyin korteksinde ara nöronlarda bulunur ve piramidal hücrelerin GABAerjik ara nöronlar tarafından inhibisyonunda rol oynar. Serotonin'in bellekle ve öğrenmeyle ilgili artırıcı etkisine de aracılık ederler. Dopaminerjik sistemin modülasyonundaki önemine ileride antişizofrenik ilaçlar ve amfetamin ile ilgili kısımda değinilmiştir. Serotonerjik hallüsinojen ilaçlar bu reseptörleri aktive ederler. Ketanserin, pirenperon, ritanserin ve siproheptadin 5–HT_{2A} reseptörlerin oldukça selektif antagonistleridir. Klorpromazin selektif olmayan bir antagonistidir. Bu tip reseptörler periferde damar, bronş ve gastrointestinal düz kaslarda, damar endotelinde ve trombositlerde bulunur. 5–HT_{2C} reseptörler, beyinde striatum, s. nigra, bazal gangliyonlar, hipokampus, hipotalamus, koroid pleksus ve beyin sapında bulunurlar; periferde bulunmazlar; koroid pleksusta BOS ve transferrin oluşmasını düzenlerler. 5–HT_{2C} reseptörlerin güçlü ve oldukça selektif agonisti olan **m–klorofenil piperazin (m–CPP)**, jeneralize anksiyete bozukluğu hastalarında anksiyeteyi, obsesif–kompulsif bozukluğu hastalarında obsesyonları, şizofrenilide psikozu ve Alzheimer hastalarında kognitif bozukluğu alevlendirir. Bu madde antidepresan bir ilaç olan trazodon'un bir metabolitidir. Sıçanda, m–CPP, hipokampus içine injekte edildiğinde belirgin bir anksiyojenik etki oluşturur. Bu madde sistemik olarak uygulandığında sıçanlarda iştahı azaltır ve lokomotor etkinliği inhibe eder. İştah kesici etkisi nedeniyle bulimia'lılarda denenmişse de etkili bulunmamıştır ve ilginç olarak hastaların büyükçe bir kısmında migren–benzeri başağrısı yapmıştır. Atipik bir nöroleptik olan ve şizofreninin negatif semptomlarını düzeltmesi ve daha az ekstrapiramidal yan tesir yapması ile haloperidol gibi tipik nöroleptiklerden ayırt edilen klozapin'in atipik özelliğinin 5–HT_{2A} ve 5–HT_{2C} reseptörleri bloke etmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Aynı serotonin reseptörlerini bloke eden ritanserin, mianserin veya siproheptadin'in haloperidol ile kombinasyonu, klozapin'in tek başına yaptığına benzer bir antişizofrenik etki göstermiştir. Bu gözlem, **şizofreninin negatif semptomları** ile 5–HT_{2A} ve 5–HT_{2C} reseptör hiperaktivitesi arasında bir ilişki olabileceğini düşündürür.

(iii) 5–HT_3 reseptörler: Serotonin'in non–serotonerjik akson ve dendrit uçlarında yaptığı eksitatör etkiye aracılık ederler. Ortasında katyon kanalı içeren **pentamerik** bir **iyon kanalı–reseptör kompleksi**dir. Bu bakımdan nikotinik reseptörlere benzerler. Beyinde hipokampus, korteks, striatum, area postrema ve nucleus tractus solitarii'de, omurilikte s.gelatinosa'da ve spinal trigeminus nukleusunda ve barsakta ve diğer periferik yapılarda aferent sinir uçlarında, sempatik gangliyon hücrelerinde bulundukları gösterilmiştir. Uyarılmaları hızlı depolarizasyon yapar. Selektif agonistleri, 2–metil–5–HT ve m–kloro–1–fenil biguanid (m–CPB)dir. Antineoplastik ilaçlardan bazılarının

yaptığı emezisin, kısmen bu ilaçların mide ve barsaktaki enterokromafin hücrelerden salıverdiği serotonin tarafından vagal aferentlerin 5-HT_3 reseptörlerinin stimüle edilmesine bağlı olduğuna inanılmaktadır (bkz. 98. Konu). Ondansetron , tropisetron ve granisetron tarafından bu reseptörler selektif bir şekilde bloke edilebilirler; bu blokör ilaçlar tarafından, bazı kanser ilaçlarına bağlı emezisin düzeltilmesi kısmen bu şekilde ve kısmen de area postrema'daki reseptörlerin bloke edilmesiyle açıklanır. Deney hayvanlarındaki, davranışsal testlerde 5–HT_3 reseptör antagonistlerinin **anksiyolitik** ve **antipsikotik** etkinlik gösterdiği bulunmuştur.

(iv) 5–HT_4 reseptörler: Esas olarak gastrointestinal kanal düz kaslarında ve kolinerjik ara nöronlarında bulunan reseptörlerdir; kalpte de bulunurlar (bkz. 98. Konu). Uyarılmaları yavaş depolarizasyon yapar. Gastrointestinal sistemde metoklopramidin ve artık kullanılmayan sisapridin gastrokinetik etkisine aracılık ederler; bu reseptörlerin antagonisti olan maddeler bu etkiyi bloke ederler. 5-HT_4 reseptörleri beyinde hipokampus, nucleus accumbens, olfaktor tüberkül gibi limbik yapılarda, talamus, striatum ve s.nigra'da bulunurlar. Bu yapılarda ve hipokampusta serotonin'in yaptığı eksitasyona aracılık ederler. Adenilil siklazla pozitif şekilde kenetlenmişlerdir.

(v) 5-HT_{5A} ve 5-HT_{5B} reseptörler: Beyinde korteks, hipokampus, serebellum ve habenulada bulunurlar. Fonksiyonel önemleri tam olarak aydınlatılmamıştır. 5-HT_{5A} reseptörler deney hayvanlarında serotoninin arama ("exploratory") davranış üzerindeki etkisine aracılık eder.

(vi) 5–HT_6 reseptörler: İnsan beyninde olfaktor tüberkül, nucleus accumbens, hipokampus, frontal korteks ve striatumda bulundukları gösterilmiştir. Bu reseptörlerin blokajı deney hayvanlarında çiğneme, esneme, uzanma ve lokomotor hareketlerde azalma ile kendini gösteren bir davranışsal sendroma neden olur. Klozapin–benzeri maddeler bu tür reseptöre yüksek afinite gösterir. Beyinde kolinerjik sistemin baskı altında tutulmasına aracılık ettiği sanılmaktadır.

(vii) Beyinde 5–HT_7 reseptörler: Limbik sistemde, striatumda, hipotalamus, talamus, korteks, suprakiazmatik nukleus ve raphe nukleuslarında bulunur. Deney hayvanlarında lokomotor ve arama şeklindeki (exploratory) etkinliklerde ve limbik sistemdeki sinapslarda dopaminerjik ve serotonerjik aşırımın sürdürülmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca serotoninin ısı düzenlenmesi (termoregulasyon) üzerindeki etkisine aracılık ederler. Periferde damar ve gastrointestinal düz kaslarda bulunanlar gevşeme yaparlar. Sempatik gangliyon hücrelerinde de bulunur. DR4004 kod adlı madde selektif antagonistidir.

SSS'de fizyolojik ve patofizyolojik rolü: Beyindeki serotonerjik sistemin, normal davranış kalıbının sürdürülmesine katkısı vardır. İlaçlarla serotonerjik etkinliğin değiştirilmesi suretiyle insanda elde edilen sonuçlar, kısmen tartışmalı olmakla beraber, bu konuda bazı somut bilgilerin elde edilmesine olanak sağlamıştır. **Majör depresyon** olgularının bir alt–grubunda (hepsinde değil), bu klinik durumun SSS'de **serotonerjik sistemin hipoaktivitesine** bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu alt–gruptaki olgularda, serebrospinal sıvıda ve postmortem alınıp incelenen beyin nümunelerinde serotonin ve 5–HİAA düzeyi düşük bulunmuştur. Ayrıca beyin serotonin düzeyini düşüren p-klorofenilalanın (PKFA) ile depresyon belirtileri artırılır, antidepresan ilaçların terapötik etkinliği azaltılır ve iyileşmiş hastalarda depresyon nöbeti oluşturmak mümkün olmuştur. Majör depresyonlu hastaların bir grubunda serotonin reseptörlerinde meydana gelen değişmelere yukarda değinilmiştir. İntihar ederek ölen depresyonlularda beyinde serotonin ve 5–HİAA düzeyinin, normal kontrollardakinden düşük olduğu saptanmıştır. Söz konusu varsayımı destekleyen, fakat ters yönde elde edilen bir bulgu imipramin ve bir MAO inhibitörü olan tranilsipromin'in antidepresan etkisinin serotonin sentez inhibitörleri ile antagonize edilmesidir. Serotonin prekürsörü triptofanın (günde 8–10 g dozunda) ve selektif olarak serotonin geri-alımını (re–uptake'ini) inhibe eden fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin ve benzeri ilaçların (SSRİ ilaçlar, bkz. 63. Konu) insanda güçlü antidepresan etki yaptığı bilinmektedir. Myoklonus tedavisi için 5-hidroksitriptofan (5–HTF) uygulanan bazı hastalarda, doz fazla geldiğinde öfori oluşabilmektedir. Uzun süre alanlarda beyin serotonerjik akson uçlarının sayısında kalıcı azalma yapan MDMA ("Ecstasy") akut etki olarak geçici (bir hafta kadar) depresyon ve diğer bazı belirtiler oluşturabilir.

Şizofrenili hastalarda mezokortikolimbik dopaminerjik sistemde aşırı etkinlik vardır. Bu sistemle beyin serotonerjik sistemi arasındaki ilişkiye aşağıda değinilmiştir. Şizofreni tedavisinde yararlı olan **klozapin ve risperidon gibi atipik nöroleptikler,** klasik nöroleptikler gibi dopamin reseptör antagonisti etkinlik gösterdikten başka, onlardan farklı olarak **limbik sistem nöronlarının** 5–HT_{2A} ve 5–HT_{2C} reseptörlerini de antagonize ederler. 5–HT_{2C} reseptörlerin agonisti olan m–CPP maddesinin bir şizofrenili grubunda psikotik belirtileri artırdığı gösterilmiştir. Bazı ilaçların dopaminerjik reseptörleri antagonize etmeksizin adıgeçen serotonin reseptörlerini ve 5–HT_3 reseptörleri antagonize etmek suretiyle antipsikotik etki yapabileceklerini gösteren kanıtlar vardır. Adıgeçen reseptörlerin limbik ve striatal sistemlerde ve prefrontal kortekste dopaminerjik etkinliğin modülasyonuna katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. 5-HT_3 reseptörlerin selektif antagonistlerinin dopaminerjik sistemi bölgeye özgül şekilde etkileyebilmesi mümkün görülmektedir. Oysaki direkt dopaminerjik antagonist olan nöroleptik ilaçlar dopaminerjik sistemi genellikle, bölgeye özgül olmaksızın global olarak etkilerler. Bu, bir dezavantaj sayılır.

Serotonerjik nöronlar, mezokortikolimbik dopaminerjik sistem (MKLDS) ve striatonigral dopaminerjik sistemle önemli etkileşmeler gösterirler. Dorsal ve medial raphe nukleuslarındaki serotonerjik nöronların aksonlarının mezensefalonda ventral tegmental alana (VTA'ya) ve substantia nigra'ya gittiği gösterilmiştir. VTA, MKLDS'nin başlangıç noktasını teşkil eder, buradaki dopaminerjik nöronların aksonları nucleus accumbens ve diğer limbik yapıla-

ra ve prefrontal kortekse gider. Raphe nukleuslarından n. accumbens'e giden bir serotonerjik yolağın varlığı da gösterilmiştir. Bu durum beyinde **dopaminerjik ve serotonerjik sistemler arasındaki yoğun etkileşmeyi** kanıtlar. Mezokortikolimbik sistemde yukarıdaki reseptör tiplerinden 5–HT_4 reseptörler de bulunur. Ayrıca s. nigra'daki nöronlarda 5–$HT_{1B/D}$ reseptörler bulunur. 5–$HT_{1B/D}$ reseptör agonisti ilaçların s. nigra içine injeksiyonu sıçanda kontralateral rotasyon (vücut kıvrılması) yapar. Medial prefrontal korteks'e gelen çıkıcı (asandan) serotonerjik liflerin ucundan salıverilen serotonin oradaki kortikal nöronlarda 5–HT_3 reseptörler aracılığı ile inhibisyon yapar. Prefrontal korteks'e gelen dopaminerjik nöronların inhibitör etkisinin ortaya çıkabilmesi için, serotonerjik inhibitör tonusun bulunması gerektiği gösterilmiştir.

Amfetamin ve kokain gibi mezokortikolimbik sistemde esas olarak dopaminerjik etkinliği artırarak lokomotor **hiperaktivite ve pozitif pekiştiri (keyif artması)** yapan ilaçlar, n. accumbens ve striatumda serotonin salıverilmesini artırırlar. Selektif 5–HT_2 reseptör antagonisti MDL 100,907 maddesi, amfetamin'in pozitif pekiştirici etkisini bozmadan, lokomotor hiperaktiviteyi bloke eder.

Serotonin **panik ve anksiyete bozukluklarında** rol oynayabilir. Beyinde serotonin salıverilmesini artıran fenfluramin, duyarlı kimselerde anksiyete reaksiyonu oluşturabilir. 5–HT_2 reseptör antagonistlerinin anksiyolitik etki yapması ve buna karşılık m-CPP gibi 5–HT_2 agonistlerinin anksiyojenik etki göstermesi bu bulguya uygun düşer. Anksiyetede serotonerjik sistemin katkısı hipotezine uygun düşen diğer bir bulgu, buspiron, gepiron ve benzeri 5–HT_{1A} agonistlerinin anksiyolitik olarak kullanılmasıdır; bu ilaçlar olasılıkla dorsal raphe–limbik sistemde somatodendritik otoreseptörleri (5–HT_{1A} tipi) aktivite ederek serotonerjik etkinliği azaltırlar.

Serotonerjik sistemin "uyanıklık → NREM uyku → REM uyku" siklusunun düzenlenmesine de katkısı vardır; bu nedenle **uyku fizyolojisinde** rol oynar. Tek doz PKFA verilmek suretiyle kedi ve maymunlarda serotonerjik sistemin etkinliğinin akut olarak azaltılması, bir haftaya kadar uzayan tam bir uykusuzluk yapar. Aynı ilaç kronik olarak verildiğinde, serotonin düzeyindeki düşüklüğün devam etmesine karşın, NREM–REM düzeni zamanla normale yakın duruma gelir. İnsanlarda bir süre PKFA verilmesinin NREM'i fazla etkilemediği, fakat REM'i belirgin şekilde azalttığı ve bu durumun vücutta serotonine dönüşen 5–HTF ile düzeltildiği gözlenmiştir; serotonin reseptör blokörü metizerjid de insanda aynı yönde etki yapar. PKFA kediye hergün ufak dozda verildiğinde NREM'in ve özellikle REM'in süresi 4–5 gün boyunca giderek azalır. REM tamamiyle ortadan kalkabilir; fakat daha sonra ilaca devam edilmesine karşın NREM ve REM süresi artmaya başlar ve normalin %70'ine eşit bir düzeye çıkar. Ancak bu tür deneylerde, beyin serotonin düzeyindeki düşüklüğe karşın, kısmen geri dönmüş olan uykunun gerçekte normal olmadığı ve REM dönemindeki bazı fazik değişikliklerin (PGO spaykları gibi) NREM dönemine ve hatta uyanıklık dönemine kaydığı görülmüştür. Bunun sonucu olarak, uyanık kedilerde halüsinasyona bağlı olması olası nöbetler meydana geldiği gözlenmiştir. Buna dayanarak serotonerjik nöronların, PGO spaykları ve diğer fazik olayların uykunun REM dönemi içinde kalmasını sağladıkları ve REM'in dışına taşmasını önledikleri ileri sürülmüştür.

Serotonerjik sistemin **beslenme davranışının** düzenlenmesine katkısı vardır. Medyal hipotalamusta bulunan **doygunluk merkezi** (satiety center), stimüle edici nitelikte serotonerjik innervasyona sahiptir. Serotonerjik uçlardan serotonin salıverilmesini artıran ve onun salıverildiği sinir ucuna geri-alımını azaltan **fenfluramin** ile onun aktif izomeri olan deksfenfluramin, **iştah kesici etki** yapar. Sinir ucundan salıverilen serotonin'in geri-alımını önlemek suretiyle serotonerjik sinaptik etkinliği artıran **fluoksetin** de iştahı azaltır. Buna karşılık serotonerjik liflerin ucundaki 5–HT_{1A} alttipi otoreseptörlerin agonistleri serotonin salıverilmesini azaltarak iştah artırıcı etki yapabilirler; fakat bu egemen bir etki değildir.

Mezensefalonda periakvaduktal gri maddenin veya medulla oblongata'da nucleus raphe magnus'un ya da diğer raphe çekirdeklerinin elektriksel stimülasyonu, **inici serotonerjik bulbospinal yolak** ve kısmen de noradrenerjik bir yolak aracılığı ile omurilik arka boynuzu düzeyinde sinaptik inhibisyon yaparak ağrı yolağını ve **nosiseptif refleksleri inhibe eder** ve **analjezik etki** oluşturur. Bu yerlere morfin injeksiyonu da aynı yolaklar üzerinden analjezik (antinosiseptif) etki yapar. Omurilik düzeyinde salıverilen serotonin'in bu egemen analjezik etkisine 5–$HT_{1B/D}$ ve 5–HT_3 reseptörler aracılık eder. Ancak serotonin'in omurilik düzeyinde aksi yönde, baskılanmış bir anti–analjezik etkisi de vardır; bu, 5–HT_{1A} reseptörler aracılığı ile nosiseptif reflekslerin fasilite edilmesine bağlıdır. Elektriksel stimülasyonun ve supraspinal lokal morfin injeksiyonunun yaptığı analjezik etki, omurilik çevresine intratekal olarak belirli **antiserotonerjik ilaçların injeksiyonu ile inhibe edilebilir.** Omurilik arka boynuzunda desipramin ile **noradrenerjik etkinliğin artırılması,** serotonerjik etkinlik artmasına bağlı analjeziyi fazlalaştırır. Adenozinerjik etkinliğin artması da aynı yönde değişme yapar. Bu etkileşmelerde 5–HT_1 reseptör alttipleri aracılık eder.

Dorsal raphe nukleusundan locus coeruleus'a uzanan bir serotonerjik yolağın; locus'un, yanından geçen ağrı yolaklarının kollateralleri tarafından uyarılmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu gözlemin ağrı sendromundaki önemi bilinmemektedir.

Deney hayvanlarında serotonerjik etkinliğin ilaçla artırılmasının parenteral verilen **morfinin yaptığı analjezisiyi artırdığı,** etkinliğin azaltılmasının ise analjezik etkiyi azalttığı da gösterilmiştir.

Raphe nukleuslarından hipotalamusa uzanan serotonerjik yolaklar, **endokrin fonksiyonun düzenlenmesine** katkıda bulunurlar. Serotonerjik etkinliğin artması, hipotalamik hormon salgılayan nöronları etkileyerek (olasılıkla PRH salgılatarak) ön hipofizden **prolaktin ve ACTH salgılanmasını** belirgin şekilde artırır. Cushing hastalığında ve ACTH düzeyinin yükseldiği diğer durumlarda antiserotonerjik etkili **metizerjidin terapötik değeri** olduğu gö-

rülmüştür. Serotonerjik nöronlar gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salgılanmasını inhibe ederler. Tirotropin ve büyüme hormonu salgılanmasını artırabilirler. Ayrıca, **vücutta diurnal ritmi düzenleyen suprakiazmatik** nukleusu etkilerler; bu çekirdeklere gelen serotonerjik liflerin lezyonu bir dizi olayın (ACTH ve melatonin salgılanması gibi) diurnal ritmini bozar. Adıgeçen nukleusta 5-HT_7 reseptörlerin bulunduğu gösterilmiştir.

Striatumdaki kolinerjik nöronların bir kısmının **raphe–striatal serotonerjik yolağın** inhibitör baskısı altında olduğu ileri sürülmüştür. Serotonerjik sistemin ilaçla etkilenmesinin karmaşık bir mekanizma ile **ekstrapiramidal bozukluğa** neden olabileceği gösterilmiştir. Deney hayvanlarında serotonerjik etkinliğin artırılması **myoklonusa neden olabilir;** ilaç olarak **5–HTF verilmesinin** Down sendromlu bebeklerde myoklonik spazmlar oluşturabildiği bildirilmiştir. Öte yandan aynı ilaç insanda postsinaptik intansiyonel ("niyetlenme"ye bağlı) myoklonusu, progresif myoklonik epilepsiyi ve deney hayvanlarında DDT ile oluşturulan myoklonik hareketleri düzeltebilir. Deney hayvanlarında nöroleptik ilaçlara bağlı **katalepsi** ise serotonin öncülleri (prekürsörleri) ile artırılır ve serotonin antagonistleri ile azaltılır. Deney hayvanlarında nigrostriatal yolağın kesilmesine bağlı akinezide ve Parkinson hastalarında ve nöroleptik tedavisi gören şizofrenililerde oluşan **ekstrapiramidal sendromda** striatum düzeyinde meydana gelen **serotonerjik aşırı etkinlik** rol oynayabilir; bunun indirekt nitelikteki bir kanıtı serotonin antagonisti metizerjid maleatın bu durumları kısmen düzeltebilmesidir. Şizofrenik hastalardan bazılarında otistik **davranış** oluşmasının da serotonerjik aşırı etkinliğe bağlı olduğu varsayım olarak ileri sürülmüştür.

Santral serotonerjik etkinliğin artırılması, sempatik sistem ile ilgili merkezleri inhibe ederek periferik sempatik impuls akışını azaltır. İntraserebroventriküler olarak serotonin veya serotonin benzeri ilaçların injeksiyonu, bazı hayvan türlerinde (rodentler gibi) **hipertermi,** diğer bazı türlerde ise **hipotermi** yapar. Serotonin'in intraserebroventriküler injeksiyonu sıçanlarda "wetdog shake" davranışına ve farelerde "head twitch" olayına neden olur. Bunlar nöronların 5–HT_2 reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olarak oluşan 5–HT sendromunun öğeleridir.

Raphe nukleuslarının tahrip edilmesi veya serotonerjik sinir uçlarını tahrip eden PKFA verilmesi; deney hayvanlarının çeşitli **duyusal uyarı şekillerine abartılmış nitelikte yanıt** vermesine yol açar. Bu durumda hayvan kolayca irkilir; daha önce yanıt vermediği uyarılara yanıt verir. Bu gözlemlere dayanarak, dışardan gelen uyarılardan önemli ve anlamlı olmayanların **dikkat dışı bırakılmasının** intakt bir serotonerjik sistem ile mümkün olduğu ileri sürülmüştür. Serotonerjik hipoaktiviteye bağlı olarak gelişen abartılı yanıt verme durumuna **"duygusal artma" ("sensory enhancement")** adı verilir. İnsanda serotonin etkisini azaltabilen maddelerin (LSD gibi) yaptığı halüsinasyonlar, sözü edilen durumun aşırı bir şekli olarak kabul edilebilir. Bu halusinasyonların daha önce değinildiği gibi, santral 5–HT_2 reseptörleri ile ilişkili olabileceği sanılmakta ise de LSD'ye bağlı halüsinasyonların serotonin ile ilişkisiin olmadığını ileri sürenler de vardır.

PKFA'nın erkek sıçanların dişi sıçanlara "atlaması"nı artırdığı gözlenmiş ve buna dayanarak, serotonin'in seksüel dürtünün baskı altında tutulmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür; fakat bu, tartışmalı bir konudur. İnsanda seksüel dürtünün serotonerjik sistemden ziyade, dopaminerjik sistemle ilişkili olması olasıdır.

Limbik sistemdeki serotonerjik sinir uçlarında serotonin deplesyonu (tüketilmesi) yapılmış deney hayvanlarının, çeşitli durumlarda **inatçı (perseveratif) davranış** gösterdikleri ve ilgili serotonerjik yolakların inatçı davranışı inhibe ettikleri ve davranışsal habitüasyonu (alışmayı) fasilite ettikleri ileri sürülmüştür. Bu bulgular ve güçlü serotonin geri-alım inhibitörü klomipramin, fluvoksamin ve fluoksetin'in **obsesif–kompulsif bozuklukta** iyi gelmesi, bu bozuklukta ve diğer bazı kompulsif davranış durumlarında **limbik serotonerjik hipoaktivitenin** rol oynadığı varsayımının ortaya atılmasına yol açmıştır. Ayrıca limbik ve prefrontal korteks serotonerjik nöronlarının, **davranışsal inhibisyonun sürdürülmesini** sağladığı, **agresifliği ve şiddet davranışını baskıladığını** gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Bu nöronların etkinliğinin azalması ile **agresif davranışın, impulsif davranışın, kriminel davranışın** ve **şiddet kullandan intihar eğiliminin güçlenmesi** ve ayrıca **beklentisel** ("anticipatory") **anksiyetenin kaybolması** arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. 5-HT_{1B} geni silinmiş farelerin aşırı agresif davranış gösterdiği bulunmuştur. İnsanlar üzerindeki birçok çalışmada impulsif ve agresif davranışa BOS'ta serotonin metaboliti 5-hidroksi indolasetik asid (5-HİAA) düzeyinde azalmanın eşlik ettiği bulunmuştur. Deney hayvanlarında serotonerjik etkinliğin azaltılması, **impulsif davranış** yanında, **"cezalandırma"ya karşı aldırmazlık** ve çevredeki değişiklikler karşısında lokomotor aktivitede artışa neden olur. Bu davranış bozukluklarından bazıları, MDMA ("ecstasy") kötüye kullanımı, alkolizm, bazı depresyon şekilleri ve bazı kişilik bozukluğu durumlarında da görülürler. Bu durumlarda BOS'ta serotonin, serotonin metaboliti 5–HİAA ve dopamin düzeyinin düşük olduğu, prefrontal kortekste metabolizma hızının azaldığı ve frontal kortekste 5–HT_{2A} reseptör düzeyinin arttığı da bulunmuştur. **Dikkat bozukluğu** (attention deficit disorder) bulunan çocuklarda da bu bozukluğun beyinde serotonerjik hipoaktiviteye bağlı olabileceği bildirilmiştir; imipramin ve selektif serotonin geri-alım inhibitörü ilaçların bu bozukluğun tedavisinde kullanılmaya başlanması bu ilişki ile uyumludur.

Son zamanlarda deney hayvanlarında beyin içindeki ve pia'daki damarların, raphe nukleuslarından gelen serotonerjik innervasyona sahip oldukları histokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir. Bu durum nedeniyle, serotonin'in **migren, inme** ve **damar spazmı** gibi serebrovasküler olaylarda rol oynadığı sanılmaktadır. Akut migren krizinin tedavisinde kullanılan sumatriptan ve benzeri ilaçlar 5-$HT_{1B,1D}$ reseptörlerin selektif agonistidirler (serotonin ve migren ilişkisi için bkz. 74. Konu).

Kognitif fonksiyonlara önemli katkısı olan hipokampus yoğun bir serotonerjik innervasyona sahiptir. Sıçanlar-

da yapılan klasik koşullandırma deneyleri ile serotonin agonistlerinin, **belleği (koşullu yanıt kazanmayı) ve asosiyatif öğrenmeyi artırdıkları** gösterilmiştir. Bu olaya 5–HT_{2A} ve/veya 5–HT_{2C} reseptörlerin aracılık ettiğine inanılmaktadır. Sonuncu reseptörlerin agonisti olan LSD bu etkiyi en güçlü yapan serotonin agonistidir. Adıgeçen reseptör alttiplerinin antagonistleri olan MDL 11,939 maddesi ve ritanserin sözkonusu artmayı bloke eder. Öğrenmeyi artırıcı etkinin, öğrenmenin zor olduğu durumlarda daha belirgin olduğu ileri sürülmüştür. İlginç olarak ağır bellek bozukluğuna yol açan Alzheimer tipi demensia'da beyinde 5–HT_{2A} alttipi reseptörlerin azaldığı bulunmuştur. Serotonerjik nöronları bozan MDMA'nın akut etki olarak kısa süreli belleği bozması ve bu maddeyi kronik kullananlarda sözel ve görsel bellekte bozukluk oluşması sık görülen bir durumdur.

Esansiyel tremorun, inferior oliva nukleusu'ndaki tempocu nöronların deşarjına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu yapının serotonerjik innervasyona sahip olduğu bilinmektedir. Serotonin geri-alımını inhibe eden trozodon yeterli bir süre uygulanırsa tremoru giderebilir.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörü ilaçların veya serotonin öncülü triptofanın, MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte deney hayvanlarına verilmesi, beyin sinapslarında serotonin düzeyinde akut bir aşırı yükselme yapar ve bunun sonucu **serotonin sendromu** gelişir. Bunun belirtileri tremor, rijidite, hipertonisite, işitsel uyarılara karşı hiperreaktivite, myoklonus, jeneralize tutarıklar ve değişik otonomik reaksiyonlarıdır. Ayni gelişme insanlarda da meydana gelir (bkz. 63. konu).

Rodentlerde, gebelik boyunca gebe hayvana ve daha sonra yavruya, monoamin oksidaz inhibitörü ilaç vererek fötusta ve yavruda beyin serotonin metabolizmasının bozulmasının beyin serotonerjik sisteminin gelişmesini bozduğu ve diğer bazı gelişme bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu ve diğer verilere dayanarak serotonin'in fötal dönemde **beynin gelişmesini düzenleyen mitojenik bir etken** olduğu ileri sürülmüştür (bkz. 9. Baskı 1. Cilt, s.743).

Asetilkolin

SSS'de asetilkolin yaygın olarak bulunan bir nörotransmiterdir. Kolinerjik nöronların uzun aksonlu şekillerinin bulunduğu gibi, ara–nöron şekillerinin de bulunduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Kolin asetiltransferazın işaretlenmesine dayanan immünohistokimyasal yöntemler kolinerjik nöronlar için spesifiktir. Bu yöntemler ve muskarinik reseptörleri ve nikotinik reseptörlerin altbirimlerini sentez eden nöronların radyoligand bağlama ve in situ mRNA hibridizasyonu teknikleri kullanılarak beyinde ve periferik dokularda kolinerjik nöronların ve sinapsların yerleri belirlenmiştir.

Asetilkolin (Ak); kolinerjik sinir uçlarında aşağıdaki reversibl reaksiyon sonucu kolin (K) ile, asetilkoenzim A (AKoA)'dan alınan aktif asetil radikalinin kolin asetiltransferazın katkısı sonucu birleştirilmesi suretiyle sentez edilir:

$$K + AKoA \rightarrow Ak + KoA$$

Kolinerjik sinir uçlarında görev yapan yüksek afiniteli **kolin transportörü,** sinaps aralığından kolini devamlı olarak sitoplazmaya pompalar. Kolin'in kaynağı sinaps aralığında yıkılan asetilkolinden serbest kalan kolin, diyetle alınan ekzojen kolin ve vücutta yıkılan fosfolipidlerden açığa çıkan kolindir. Ağız yolundan kolin veya lesitin verilmesi, kolinerjik sinir uçlarındaki asetilkolin sentezini artırır. Serotonerjik ve katekolaminerjik uçlarda, sinaps aralığına dökülen nörotransmiter geri-alıma uğradığı halde, kolinerjik sinapslarda asetilkolin geri alınamaz.

Asetilkolinesteraz: Sinaps aralığında asetilkolin, asetilkolinesteraz enzimi tarafından çok hızlı bir şekilde asetik asid ve koline hidroliz edilir. Kolinesteraz enzimlerinden ve asetilkolin'in SSS dışında otonom sinir sistemi fizyolojisindeki yerinden 70. Konuda sözedilmiştir. Beyinde glia hücrelerinde asetilkolinesteraz değil, esas olarak butirilkolinesteraz (psödokolinesteraz) bulunur.

Asetilkolinesterazın **üç farklı moleküler şekli** vardır: G1, G2 ve G4. Korteks ve hipokampusta G4 şekli asetilkolinesterazın %70–80'ini oluşturur ve presinaptik yerleşim gösterir; kalan kısmı G1 şeklidir ve postsinaptik yerleşim gösterir. **Alzheimer hastalarında** en fazla azalma G4 şeklinde olur. Bu hastalıkta önbeynin bazal kısmında oluşan nörotoksik plaklarda asetil– ve butirilkolinesteraz birlikte bulunur. Beyin dışında G4 ve G2 çizgili kaslarda nöromüsküler kavşakta bulunur.

Kolinerjik reseptörler : Periferde olduğu gibi SSS'de de kolinerjik reseptörlerin 2 ana tipi olan muskarinik ve nikotinik reseptörler bulunur. Bunlardan muskarinik reseptörler diğerine göre daha fazla ve daha yaygındır.

Muskarinik reseptörlerin beyindeki dağılımı, asetilkolin'in dağılımına genellikle uyar. En yüksek muskarinik reseptör dansitesi (sıklığı) striatum, neo–korteks, hipokampus, superior colliculus, locus coeruleus, hipoglossus çekirdeği ve pons çekirdeklerinde bulunur; hipotalamus, talamus, bulbus, omurilik ve serebeller kortekste reseptör dansitesi düşüktür. Muskarinik reseptörlerin **beyinde 5 tipinin olduğu,** gen ve mRNA analizleri ile gösterilmiştir. Bunlar, M_1, M_2, M_3, M_4 ve M_5 reseptörlerdir. Hepsi de adrenerjik reseptörler gibi yedi transmembranal segmentli ve G–proteinleri ile kenetlenen reseptörler (GPKR'ler) dir. M_1 ve M_4 reseptörler daha çok beyinin ön kısmındaki yapılarda (neokorteks, hipokampus ve striatum gibi) bulunur. Beyin sapında ve serebellumda genelde muskarinik reseptörler ve özellikle M_1 ve M_4 reseptörler az bulunur; beynin bu kaudal bölümünde daha çok M_2 ve M_3 reseptörler vardır. **M_1 reseptörler** nöronlarda postsinaptik lokalizasyon gösterirler. M_1 reseptörlerin aktivasyonu, nöronların eksitabilitesini artırır ve non–kolinerjik aktive edici stimuluslara daha güçlü yanıt vermelerini sağlar. M_1 reseptörler nöronlarda genellikle fosfoinozitidazı aktive ederek inozitol trifosfat ve diasilgliserol ($İP_3$/DAG trandükleme sistemi) aracılığı ile etki oluşturur. Beyindeki M_1 reseptörler, periferde sempatik gangliyon hücrelerindeki eksitatör M_1 reseptörlere yakından benzerler. Muskarinik reseptörlerin diğer türü olan M_2 reseptörler genellikle, asetilkolin'in nöronlarda yaptığı inhibisyona aracılık ederler. Bunların aktivasyonu adenilil siklazı inhibe eder ve nöronda sAMP düzeyini düşürür; bu reseptörler ayrıca K^+ kanalları ile kenetlenirler ve nöron membranında K^+ konduktansını artı-

rarak da inhibisyon yaparlar. Beyindeki **M_2 reseptörler** genellikle presinaptik lokalizasyon gösterirler. Kolinerjik sinir uçlarında otoreseptör olarak görev yaparlar ve asetilkolin salıverilmesini frenlerler; kolinerjik liflerin presinaptik inhibisyon yaptığı non–kolinerjik sinir uçlarında da bulunurlar ve asetilkolin'in orada yaptığı inhibisyona aracılık ederler. **Alzheimer hastalığında** korteksin ve hipokampusun M_2 reseptörlerinin, buralardaki kolinerjik sinir uçlarının kısmen yıkılması nedeniyle, azaldığı gösterilmiştir. Beyinde **M_3 reseptörlerin** kısıtlı dağılım gösterdiği sanılmaktadır; striatumda bulundukları gösterilmiştir. Bunlar da, M_1'ler gibi, beyinde postsinaptik yerleşim gösterirler ve fosfoinozitidazı aktive ederek kendilerine özgü etkileri oluştururlar.

Beyinin belirli kolinerjik yolaklarının kısmen yıkılmış olmasına bağlı bir hastalık olan Alzheimer hastalığının tedavisi için, sağlam kalan nöronlarda M_2 otoreseptörleri inhibe ederek asetilkolin salıverilmesini artıracak selektif M_2 antagonistlerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bu hastalıkta beyinde kalan kolinerjik etkinliği elverdiğince güçlendirmeye yönelik iki yaklaşım daha vardır (9. Baskı 1. Cilt s.745).

Nikotinik reseptörlerin SSS'de varlığı ilk olarak omurilik ön boynuzunda alfa–motor nöronları inhibe eden bir ara–nöron olan Renshaw hücresi üzerinde, bu hücre ile motor akson kollaterali arasındaki sinapsta fizyolojik yöntemlerle inandırıcı bir şekilde gösterilmiştir. Daha sonra fizyolojik incelemelerle ve radyoligand bağlama yöntemiyle, başta beyin korteksi olmak üzere beyinin çeşitli bölgelerinde **kolinerjik veya non–kolinerjik nikotinik reseptörlerin** varlığı gösterilmiştir.

Nikotinik reseptörlerin beyin ve otonom sinir sistemi gangliyonları gibi nöral yapılarda 16, izoformu bulunan heteropentamerik veya homopentamerik tipleri vardır. İzoformlarda beş altbirimin, diğer adıyla monomerik proteinin türleri farklıdır. Non–kolinerjik olanlar asetilkoline afinite göstermedikleri halde nikotine yüksek afinite gösterirler. Nikotinik reseptör, pentametrik yapının ortasında **Na^+ kanalını içerir; kanalla reseptör direkt olarak** kenetlenmiştir ve muskarinik reseptörlerin aksine arada bir transdüksiyon mekanizması bulunmaz. Nikotinik reseptörlerin aktivasyonu nöronun eksitasyonuna neden olur. Beyindeki nikotinik reseptörlerin 16 izoformunun bulunması onların ne kadar heterojen olduğunu gösterir.

Pentamerik yapıya giren altbirimlerin yani monomerlerin beyinde α ve β diye adlandırılan iki tipi vardır. Sinir sistemi dışında çizgili kaslarda nöromüsküler kavşakta da nikotinik reseptörler bulunur ve bunlarda ilave olarak γ (gama) ve δ (delta) tipi monomerleri de vardır. α tipi monomerlerin α_2'den α_{10}'a kadar numaralandırılmış 9 alttipi ve β tipi monomerlerin β_2, β_3 ve β_4 olmak üzere 3 alttipi vardır. Pentamer birbirinin aynı olan monomerlerden oluşuyorsa (örneğin beş α_7'den) buna homopentamer denilir.

Beyinde farklı nikotinik reseptörleri kodlayan çoküyeli bir gen familyasının varlığı da saptanmıştır. Nikotin'in; periferdekine uyan nikotinik reseptörlerden başka, onlara uymayan özel tipleri aktive etmek suretiyle de santral etki oluşturması olası görülmektedir. Nikotinik reseptörler, beyin kolinerjik sistemi ile ilişkili dikkat, bellek, lokomotor etkinlik, ağrı duyumsama, temperatür kontrolü ve beynin genel eksitabilitesi gibi olaylarda ve ayrıca nikotinin bağımlılık yapmasında rol oynarlar.

Kolinerjik nöronlar ve yolaklar: Yukarıda belirtilen nöron belirleme teknikleriyle beyinde başlıca 8 yerde kolinerjik nöron topluluğu bulunduğu saptanmıştır. Beyinde bulunan kolinerjik nöronların bir bölümü bir bölgeden diğerine uzanan yolaklar oluştururlar; diğer bölümü ise bir bölgeye lokalize, intrinsik nöron toplulukları şeklindedir. Beyinde şimdiye kadar **başlıca beş kolinerjik yolak** belirlenebilmiştir:

(i) Dorsal ve ventral tegmental yolaklar: Mezensefalik retiküler formasyon (MRF) ve ponstaki retiküler formasyona dahil olan pedünkulopontin çekirdeklerdeki kolinerjik nöronların aksonları dorsal ve ventral tegmental yolaklar içinde tektum, pretektal bölge, n.geniculatus'lar, striatum ve talamusta sonlanır. Bu yolak ön beyinin bazal kısımlarındaki bazı kolinerjik nöronları da innerve eder; **bu nöronlardan** (aşağıda bölüm ii'de yazılı nöronlardan) **çıkan aksonlar** da beyin korteksinin her tarafını ve olfaktor bulbus'u (tüberkülü) innerve ederler. Bu sistemin talamus ötesindeki devamını teşkil eden **talamokortikal projeksiyon** adlı yaygın yolak bütün korteks bölgelerini innerve eder; bu projeksiyon talamustaki kolinerjik ve glutamerjik nöronların aksonlarından oluşur. Talamus ve bazal ön beyinle ilişkileri nedeniyle bu iki yolak, beyin sapından kortekse uzanan **asandan retiküler aktive edici sistem (ARAS)**'ın bir ögesi olan kolinerjik bölümünü teşkil eder.

Mezonsefalon ile ponsun birleştiği bölgede bulunan laterodorsal tegmental alanda bulunan bir kolinerjik nöron topluluğundan çıkan kısa kolinerjik yolak mezensefalonun ventral tegmental alanındaki dopaminerjik nöronlarla sinaps yapar. Kolinerjik uçlardan salıverilen asetilkolin bu nöronları onların muskarinik ve kolinerjik reseptörleri üzerinden uyarır. Sözü edilen dopaminerjik nöronlar mezolimbik dopaminerjik sisteme dahildir ve onların uyarılması ilaçların yaptığı "ödüllendirme" olayında yani "keyif verici etki"de rol oynayan limbik yapıları (nucleus accumbens gibi) aktive eder. Bu yolak sigara dumanı içindeki nikotinin keyif verici ve bağımlılık yapıcı etkisi ile ilişkilidir.

(ii) Nucleus basalis (ilk tanımlayanın adıyla **Meynert nukleusu** veya substantia innominata)'dan ve bunlarla medial septal nukleus arasındaki bazal önbeyin bölgesinde üç ayrı grup halinde yerleşmiş kolinerjik nöronlardan başlayan, **beyin korteksine giden ve kortekste yaygın bir dağılım gösteren kolinerjik yolak:** Beyin korteksinin (neokorteksin) ve hipokampus, olfaktor bulbus gibi limbik sistem yapılarının kolinerjik innervasyonunun %60–80'i bu kaynaktan gelir. Bu yolağın dejenerasyonu ile, aşağıda açıklandığı gibi, **Alzheimer tipi senil demans** oluşması arasında ilişki bulunduğu saptanmıştır; adı geçen hastalık kognitif ve afektif bozukluklarla kendini gösterir. Bu yolağı oluşturan kolinerjik aksonlar, korteksten başka **hipokampus ve amigdala'yı da innerve ederler.** Sıçanda n. basalis'in analogu, n. basalis magnocellularis'tir ve bu çe-

kirdeğin lezyonu, fizostigmin ile düzeltilebilen bellek ve öğrenme bozukluğu yapar. Bu yolağın korteksteki akson uçlarında kolinerjik nikotinik reseptörler bulunur; bu reseptörlerin nikotin veya diğer sinir uçlarından salıverilen asetilkolin ile uyarılması asetilkolin salıverilmesini artırır (pozitif feedback kontrol) ve kognitif fonksiyonları fasilite eder. Öte yandan bu presinaptik reseptörleri antagonize eden **mekamilamin,** öğrenme ve bellek üzerinde olumsuz etki yapar. Sözkonusu yolağın korteksteki ucunda nikotinik reseptör sıklığının Alzheimer hastalarında azaldığı, postmortem incelemelerde gösterilmiştir. Bu azalma kortekste kolin aseltiltransferazdaki azalma ile paralellik göstermektedir.

(iii) Limbik sistemde, septumdan hipokampustaki piramidal hücrelere giden **septohipokampal** yolak vardır.

(iv) Rostral–bazal telensefalik kolinerjik nöron toplulukları ile medyal habenula'dan **nucleus interpedincularis'e giden kolinerjik yolak.**

(v) Medulla oblongata'daki kolinerjik nöronların aksonlarından oluşan, orta beyin ve beyin sapının çeşitli yerlerine giden kolinerjik bir yolak da vardır.

ARAS'ın yukarıda (i) kısmında değinilen iki yolaktan oluşan kolinerjik bölümünün elektriksel olarak uyarılması, noradrenerjik ve diğer bölümlerinin uyarılması gibi, EEG'de desenkronizasyon (elektriksel uyanç yani "arousal")'a neden olur; fakat buna belirgin bir davranışsal uyanç eşlik etmez. N. basalis'ten çıkan yolağın bellek, duygudurum(afekt) ve heyecanla ilgili olayların integrasyonunda rol oynaması olasıdır.

Sayılan yolakların dışında **beyin korteksinde** etkinlik gösteren ve **intrinsik ara–nöronlardan oluşan yaygın bir kolinerjik sistem** vardır. **Bazal gangliyonlarda** da nigrostriatal dopaminerjik sinirlerin uçları ile gabaerjik striatonigral nöronlar arasında yer alan yaygın bir **intrinsik kolinerjik ara–nöron şebekesi bulunur (bkz.** Şekil 59.3). Korteks ve striatum, asetilkolin yanında muskarinik reseptörler ve kolin asetiltransferaz'dan zengin olan yapılardır.

Bulbustaki retiküler formasyondan omuriliğin ön boynuzundaki motor nöronlara inen **inhibitör kolinerjik bulbospinal bir yolağın varlığı** fizyolojik yöntemlerle gösterilmiştir.

Asetilkolin'in beyindeki nöronlara **mikroiyontoferez le uygulanması** genellikle **eksitatör** etki yapar; az sayıda bazı hücrelerde ise deşarj frekansını azalttığı bulunmuştur. Uzun süren atropin uygulanması, beyinde muskarinik reseptörlerin sayısını belirgin şekilde artırır.

Fizyolojik önemi: Asetilkolin, **ekstrapiramidal sistemin dengeli çalışmasında** rol oynar. Bu nedenle striatal kolinerjik nöronlar postürün ve lokomotor hareketlerin düzenlenmesine katkıda bulunur.

Ekstrapiramidal sistemde kolinerjik sinirlerin tahribine veya dopaminerjik duyarlığın artmasına bağlı olarak **mutlak veya göreli kolinerjik hipoaktivite** oluşması, **aşağıdaki nörolojik sendromların** meydana gelmesine neden olur: Huntington koresi, tardif diskinezi, Giles de la Tourette hastalığı ve Friedreich hastalığı. Huntington koreli hastaların beyinlerinde yapılan postmortem incelemeler, striatum'da muskarinik reseptör dansitesinde ve KAT etkinliğinde belirgin bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Deney hayvanlarında striatum içine kainik asid injeksiyonu ile kolinerjik ara–nöronların tahrip edilmesi, Huntington koresine benzeyen deneysel bir sendrom oluşturur. Sayılan hastalıklarda ağız yoluyla yüksek dozda kolin (günde 15–20 g) veya lesitin (günde 15–30 g) uygulanması sonucu sinir uçlarındaki asetilkolin miktarının artırılması belirtileri düzeltebilir.

Korteks ve hipokampus'ta kolinerjik nöronların **öğrenme** ve **bellekle** ilgili proçeslere katkısı vardır. Bellek bozukluğu ile karakterize olan **Alzheimer tipi senil demanslı** ve **presenil demanslı** hastalarda yapılan postmortem incelemelerde, bazı beyin bölgelerinde (bazal ön beyin ve serebral korteks gibi) asetilkolin ve kolin asetiltransferaz düzeyi azalmış bulunmuştur; bu olay kolinerjik nöronların ve onların kortekste piramidal hücrelerle sinaps yapan kolinerjik uçlarının tahribine bağlıdır. Bu konuya yukarıda değinilmiştir. Kolinesteraz inhibitörleri olan **donezepil, rivastigmin** ve **galantamin** halen hafif ve orta derecedeki Alzheimer hastalarında kognitif bozulmayı yavaşlatmak üzere tedavide kullanılmaktadır.

Deney hayvanlarında kolinomimetik ilaçlar (fizostigmin ve intraventriküler verilen arekolin gibi); **öğrenmeyi** yani **bilginin kazanılmasını** ("acquisition"), bu arada pasif sakınmanın öğrenilmesini ve **bilginin retansiyonunu** kolaylaştırır; skopolamin ve diğer antikolinerjik ilaçlar ise kazanmayı bozarlar, fakat retansiyona dokunmazlar. Yapılan incelemeler, deney hayvanlarında, muskarinik reseptörler aracılığı ile çalışan **septohipokampal kolinerjik yolağın,** öğrenme ve kısa süreli bellek yönünden önemli olduğunu göstermiştir.

Kolinerjik sistemin, **duygudurumun dengeli bir şekilde sürdürülmesinde** de rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bir varsayıma göre, kolinerjik/dopaminerjik dengenin kolinerjik etkinliğin lehine olarak bozulması depresyona yol açar; kolinerjik hipoaktivite ise maniye neden olabilir. Duygudurum çeşitli nöromödülatör sistemlerin integrasyonuna bağlı olduğu için belirli bir nöromodülatör sisteminde meydana gelen değişme, diğerlerinde oluşan adaptif değişikliklerle kompanse edilebilir ve tek bir sistemdeki değişme her zaman belirti vermeyebilir.

Kolinerjik sistemin, **uyanıklık halinin sürdürülmesine ve uykunun REM döneminin başlatılmasına** katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Medyal önbeyin demeti içinde seyreden kolinerjik aksonların, bu demetle ilgili İKSS (bkz. s.659) deneylerindeki ödüllendirmeye katkıda bulundukları ve ödüllendirici etkinliğin atropin tarafından azaltıldığı bulunmuştur. Noradrenerjik yolakların başlangıç yeri olan locus coeruleus'taki nöron gövdelerinin eksitatör muskarinik reseptörlere sahip oldukları ve kolinerjik sinir uçları ile temasta bulundukları saptanmıştır. L. coeruleus'un muskarinik ilaçlar tarafından eksitasyonu sıçanlarda atoni ve katalepsiye, antimuskarinik ilaçlar tarafından blokajı ise lokomotor aktivitede artmaya neden olur. Pons teg-

mentumunda bulunan **nucleus gigantocellularis**'teki kolinerjik nöronların uykunun REM döneminde fazik olarak deşarj yaptıkları ve bu deşarjların PGO dalgaları ve göz hareketleri ile korrelasyon gösterdiği saptanmıştır. REM'in esas olarak kolinerjik ve NREM'in noradrenerjik bir olay olduğu ileri sürülmüşse de bu görüş kabul edilmemiştir.

Hipotalamik kolinerjik nöronlar ile onların etkilediği nikotinik reseptörlü nöronlar **ön ve arka hipofizin endokrin fonksiyonunun düzenlenmesinde** rol oynarlar. Sıçanda klorpromazin'in yaptığı prolaktin ve büyüme hormonu salgılanması nikotin tarafından bloke edilir.

Posterior hipotalamusta kolinerjik bir alanın elektriksel stimülasyonla veya kolinerjik ilaçlarla uyarılması, sıçanlarda davranışsal ve kardiyovasküler etkiler oluşturur. Bu yerde muskarinik reseptörlerin uyarılması sedasyon ve hipertansif reaksiyon, nikotinik mekanizmanın uyarılması ise lokomotor aktivitede artma yapar. Sıçanda fizostigmin injeksiyonunun yaptığı kan basıncı artmasına, rostral ventrolateral medulla oblongata'da bulunan **sempatoeksitatör nöron topluluğunu innerve eden eksitatör kolinerjik nöronlar**ın aktivasyonu da katkıda bulunur.

Fizostigmin ile beyin asetilkolin düzeyinin artırılması, morfin analjezisini artırır; hemikolinium–3'ün intraserebroventriküler injeksiyonu ile beyin asetilkolin düzeyinin düşürülmesi ise aksi yönde değişme yapar. Sıçanlarda soğuk suda yüzme sırasmda oluşan analjeziye kolinerjik sistemin aracılık ettiği sanılmaktadır. Kolin agonistlerinin veya fizostigmin'in intraserebroventriküler veya intratekal verilmesi **antinosiseptif (analjezik) etki** oluşturur.

Histamin

Beyinde histamin kısmen mast hücreleri içinde ve kısmen de histaminerjik nöronların içinde bulunur. Histamin bu yerlerde histidin'in dekarboksilasyonu sonucu oluşur. Mast hücrelerinin beyinde damarların yanında yer almalarından dolayı onların kontrolünde rol oynadıkları sanılmaktadır. Beyinde histidin dekarboksilaz–benzeri immünofluoresans veren nöronların varlığı gösterilmiş ve dağılımı incelenmiştir (Watanabe ve diğ., 1984). Beyin dilimlerinde elektriksel stimülasyonla veya yüksek potasyum içeren sıvılarla oluşturulan depolarizasyon sonucu histamin salıverildiği gösterilmişse de bunun histaminin direkt etkisine bağlı olduğu halen kanıtlanmamıştır. Beyinde H_1, H_2, H_3 ve H_4 reseptörler olmak üzere **dört tip histamin reseptörü**nün varlığı gösterilmiştir ve bunlar çalışma mekanizmaları bakımından G proteini ile kenetli reseptörlerdir (GPKR/GPCR, G protein coupled receptors). H_1 reseptörlerin aktivasyonu $G_{q/11}$ tipi G proteini aracılığı ile nöronlarda ve diğer hedef hücrelerde fosfolipaz C (FLC) enzimini aktive eder. Fosfatidilinozitol disfosfat ($PİP_2$)'nin hidrolizi sonucu 2 tane ikinci ulak (diasilgliserol ve inozitol trifosfat) oluşturur. H_2 reseptörler adenilat siklazı stimüle ederek ikinci ulak olarak sAMP oluşturur. H_3 reseptörler ise adenilat siklazla negatif ekilde kenetlenirler ve aktivasyonları hücrelerde sAMP düzeyini azaltır; bu reseptörler beyinde esas olarak bazal gangliyonlarda ve olfaktor bölgelerdeki nöronlarda bulunurlar. H_4 reseptörler, H_1 reseptörler gibi FLC ile pozitif ve adenilat siklaz ile negatif şekilde kenetlenir, fonksiyonel özellikleri yeterli derecede aydınlatılmamıştır, mast hücreleri ve hematopoietik kaynaklı hücrelerde bulunur. Nöronlarda bulundukları gösterilmemiştir.

H_1 reseptörler beyinde egemen olan reseptör alttipidir, nöronlar, glia hücreleri ve damarlarda yerleşmişlerdir. Histaminerjik sinir uçlarında histamin sentez ve salıverilmesini düzenleyen H_3 tipi histamin reseptörlerinin varlığı da gösterilmiştir. Bu reseptörler histamine, H_1 ve H_2 reseptörlerden daha duyarlıdır. H_1, H_2 ve H_3 reseptörlerinin selektif agonist ve antagonistlerine 86. Konuda değinilmiştir.

Beyinde histaminerjik nöronların çoğu **ventral posterior hipotalamus**ta toplanmıştır. Sıçanda ventral posterior hipotalamustan diensefalona ve telensefalona giden **histaminerjik asandan aktive edici bir yolak** vardır. Bu yolağın stimülasyonu, ona benzeyen noradrenerjik asandan yolağın üyarılması gibi, **kortikal uyanca (arousal'a)** neden olur. Histaminerjik yolağın uyanıklık ve uyku halinin kontroluna katkısı vardır; bu olaylarda aracılık eden histamin H_1–reseptörleridir. Histamin H_1 reseptörlerini bloke eden ve SSS'ne girebilen klasik antihistaminik ilaçların ortak bir yan tesiri sedasyon ve uyku yapabilmeleri, beyinde histaminerjik bir alanın uyanıklık durumunun sürdürülmesine katkıda bulunmasını destekleyen bir bulgudur.

H_3–reseptör antagonisti tioperamid sıçanlarda lokomotor etkinliği artırır; bu etki H_1 blokörleri ve daha az derecede olmak üzere H_2 blokörleri tarafından önlenir. Presinaptik nitelikteki H_3 reseptörlerin telensefalik alanlarda (serebral korteks, striatum, hipokampusun 'dentate' girusunun moleküler tabakası, lateral septum, stria terminalis'in yatak nukleusu, ve olfaktor nukleuslar gibi) yoğunlaştığı gösterilmiştir.

Histamin, SSS'deki nöronların yanına mikroiyontoforezle uygulandığında, genellikle eksitasyon yapar; bu etki H_1–reseptörlerin uyarılmasına bağlıdır ve klasik antihistaminiklerle antagonize edilir. Histaminin bazı nöronlarda yaptığı deşarj inhibisyonunun, H_2–reseptörleri aracılığı ile olması olasıdır.

Deney hayvanlarında histaminin **intraserebroventriküler injeksiyonu, başlıca şu etkilere neden olur: (i) Sempatik merkezlerin aktivasyonu** sonucu, kalbin hızlanması ve kan basıncının yükseltilmesi: Bu etki katekolaminerjik yolaklar aracılığı ile oluşur, **(ii) Hipotalamohipofizeal sistem** üzerine etki: Histamin vazopresin salgılanmasını artırır; bu, H_1–reseptörler aracılığı ile oluşan bir etkidir. Fizyolojik etkenler tarafından ön hipofizden prolaktin salgılanmasını histamin, H_1–reseptörler aracılığı ile fasilite eder ve H_2–reseptörler aracılığı ile inhibe eder. Simetidin bu inhibisyonu kaldırarak prolaktinemiyi yükseltir ve erkeklerde jinekomasti oluşturabilir. Bu ilaç hipofizer gonadotropinlerin salıverilmesini de bozarak testosteron oluşumunu azaltır. Histamin, ACTH salgılanmasını, H_2–reseptörler aracılığı ile inhibe eder; H_1–reseptörler aracılığı ile ise salgılanmayı artırır. Vazopresin, ACTH salgılanmasını artırdığından bu son etkiye vazopresinin aracılık etmesi olasıdır. **(iii)** Köpekte yüksek dozda histamin **chemoreceptor trigger zone'u uyararak emetik etki yapar;** bu

durumun fizyolojik önemi tartışmalıdır. **(iv) Hipotermi:** İntraserebral histamin uygulanması, çeşitli hayvan türlerinde hipotermi yapar; fakat ısı düzenleme mekanizmasına katkısı tam olarak aydınlatılmamıştır. (v) **EEG'de delta aktivitenin artması.**

Beyin sapında **vestibüler çekirdeklerin** bulunduğu alanda radyoligand bağlama yöntemi ile H_1–reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu bakımdan, vestibüler afferent yolaklar ile ilişkili histaminerjik nöronların bulunması olasıdır. Histamin H_1–reseptör blokörü ilaçların taşıt tutmasını önleyebilmesi bu temele dayanan bir olay olabilir.

Histamin H_2–agonistlerinin periakvaduktal gri madde içine injeksiyonu, simetidin ile bloke edilebilen bir **analjezi** yapar (bkz. 9. Baskı 1. Cilt s.748). Memeli beyninde histaminerjik aşırım konusu Schwartz ve diğ. (1991 ve 1995)'te ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir.

Poliaminler ve agmatin

Poliaminler doğada ve canlı organizmalarda yaygın olarak bulunan 2 ila 4 amino grubu içeren alifatik moleküllerdir. Putresin, spermidin ve spermin beyinde de bulunduğu bilinen en önemli poliaminlerdir. Bir guanidino-amin olan agmatinin de yakın tarihlerde memeli beyninde varlığı gösterilmiştir. Poliaminler SSS'de G proteinleri, protein kinazlar, nükleotid siklazlar ve reseptörlerle etkileşirler. Poliaminler GABA, nitrik oksid ve glutamat gibi başka sistemlerle de etkileşirler. Poliaminler memelilerde hücre büyümesi ve hücre membran fonksiyonlarının düzenlenmesinde (nöronlar dahil) önemli bir katkıya sahiptir. Şizofreninin bir nöron membran anormalitesi olabileceği ileri sürülmüştür. Bu hipotez aynı zamanda poliaminlerin şizofreni patofizolojisi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (Ramchand et al., 1994). Şizofreni hastalarının beyinlerinde, BOS'larında ve kanlarında agmatin metabolitleri olan spermin, spermidin ve putresin yüksekliğine işaret edilmektedir.

Agmatin 1910 yılında ringa balığı sperminde keşfedilmiştir. Agmatin beyinde sentezlenen, veziküllerde depolanan ve beyinden salıverilen biyolojik aktif bir maddedir. Yüksek afinite ile hem imidazolin hem de α2-adrenerjik reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir. Nitekim, agmatin bir nörotransmitter tanımı için gerekli tüm ölçütlere sahiptir ve yeni bir nörotransmiter olarak kabul edilmektedir (Uzbay, 2012). Agmatin'in NOS (nitrik oksit sentaz) enzimini inhibe edici ve NMDA reseptörleri bloke edici aktivitesi de vardir. Sıçanlarda morfin ve alkol yoksunluk sendromunu inhibe ettiği ve bundan NMDA ve NOS inhibitör etkilerinin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (Uzbay et al., 2000). Agmatinin α_2-adrenerjik reseptörler üzerinden morfinin analjezik etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir (Yeşilyurt ve Uzbay, 2001).

2. AMİNO ASİD NÖROMEDİYATÖRLER

SSS'deki sinapsların %60'tan fazlasında sinaptik aşırıma amino asid nöromediyatörlerin aracılık ettiği kestirilmiştir. Sinapslarda nörotransmiter veya nöromodülatör görevi yapan amino asidler **tek nöron düzeyindeki etkilerinin niteliğine göre ikiye ayrılırlar :** (i) İnhibitör amino asidler: GABA (gama–aminobütirik asid), glisin, taurin ve prolin (bunlar **bir karboksilli omega amino asidler**dir). (ii) Eksitatör amino asidler: glutamat ve aspartat (bunlar **iki karboksilli amino asidler**dir).

Sinir uçlarında sentez, salıverilme ve diğer kinetik özellikleri bakımından amino asid nöromediyatörler peptidlere değil, amin mediyatörlere benzerler. Amino asid nöromediyatörlerden SSS'de en yaygın olanları ve en fazla incelenenleri GABA, glisin ve glutamattır.

GABA (gama–aminobütirik asid)

GABA salıveren (gabarjik) nöronlar beyinin ve daha az olarak omuriliğin her tarafına yayılmışlardır. Çoğu, uzun yolaklar yapan uzun aksonlu nöronlar değil, kısa ara–nöronlardır. Bazı yerlerde nörotransmiter, çoğu yerde ise nöromodülatör görevi yaparlar. Çeşitli bölgelerde GABA konsantrasyonu, aynı yerdeki amin mediyatörlerinkinden çok daha fazladır. Kısaca belirtmek gerekirse GABA, beyinin **ana inhibitör nöromediyatörü**dür. Bazı GABAerjik nöronlar GABA yanında ko–tranmiter olarak bir veya birkaç çeşit nöropeptid içerir.

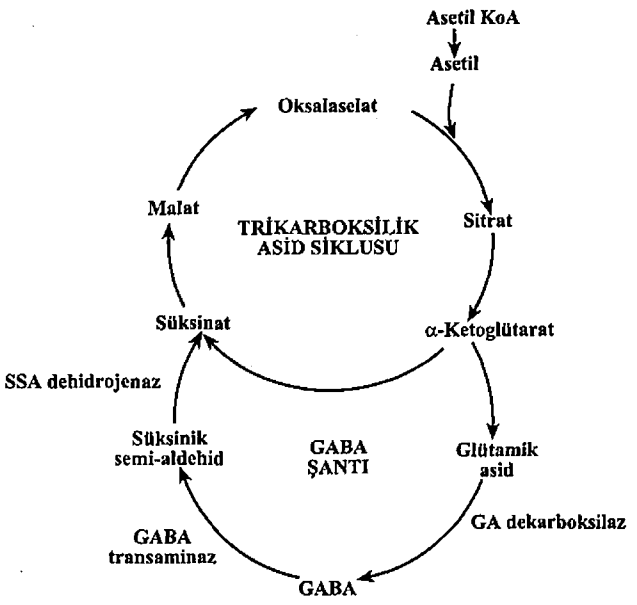
GABA, GABAerjik sinir uçlarında **glutamik asidin dekarboksillenmesiyle** yapılır. Bu olayı, **glutamik asid dekarboksilaz (GAD)** enzimi katalize eder. Böylece oluşan GABA, sitoplazma içinde kendine özgü veziküller içinde toplanır. GAD'ı görünür duruma getiren immünohistokimyasal yöntemler GABAerjik nöronların ve sinir uçlarının dokudaki yerleşimini belirlemek için kullanılır. Sinir ucu depolarize edildiğinde, GABA parsiyel ekzositoz suretiyle salıverilir. Beyin dilimlerinden ve sinaptozomlardan elektriksel uyarının ve depolarizasyon yapan diğer etkenlerin, kalsiyuma–bağımlı olarak GABA salıverilmesine neden oldukları gösterilmiştir.

Sinaps aralığına salıverilen **GABA'nın inaktivasyonu, esas olarak salıverildiği uca nöronal geri-alım (reuptake) ve çevredeki glia hücreleri içine glial alım (glial uptake)** suretiyle olur ve kısmen de difüzyon suretiyle olur. Bu olaylar, hücre membramında yerleşmiş yüksek afiniteli ve düşük afiniteli **iki transportör** (aktif transport pompası) tarafından gerçekleştirilir. Düşük afiniteli alım mekanizması, sinapsta GABA konsantrasyonu aşırı dereceye çıktığında sadece çalışır.

Sitoplazmaya geçen GABA, **GABA transaminaz (GABA–T)** enzimi tarafından süksinik semialdehid'e yıkılır; inaktif olan bu madde trikarboksilik asid siklusuna girer ve sonuçta GABA öncülü olan glutamik aside dönüşmüş olur (Şekil 54.5).

GABA, klasik sinapslarda postsinaptik membranda veya akso–aksonik sinapslarda ana sinapsın presinaptik membran üzerinde yer alan GABA reseptörlerini aktive eder. Böylece GABA, **hiperpolarizasyon** ve buna bağlı **postsinaptik veya presinaptik inhibisyon** yapar.

GABAerjik nöronlar ve yolaklar: GABAerjik nöronların çoğu **ara–nöron** tipindedirler ve diğer sistemlerdeki nöronlar tarafından 'manipüle' edilmek suretiyle yakın çevrelerinde inhibisyon yaparlar. GABAerjik nöronlar-



Şekil 54.5. GABA metabolizması ve trikarboksilik asid siklusu ile ilişkisi.

dan oluşması olası olan uzun yolaklar az sayıda yerde gösterilmiştir. Bunlardan en fazla inceleneni **striatonigral** yolaktır. Bu, striatumdan substantia nigra'ya giden inici bir yolaktır. Bu yolaktaki aksonların uçları, s. nigra'nın zona reticulata'sında, zona compacta'daki dopaminerjik hücrelerin dendritleri ile aksodentritik sinaps yaparlar. Bu yolak s. nigra'nın striatum tarafından negatif feedback kontrolunu sağlar (Şekil 54.3).

GABAerjik reseptörlerin tipleri ve alttipleri: Radyoaktif–işaretli musimol kullanılmak suretiyle SSS' de GABAerjik reseptörlerin dağılımı ve dansiteleri incelenmiştir. Bu reseptörlerin dağılımı, GABA'nın dağılımına paralellik gösterir. Çeşitli agonist ve antagonistlere olan duyarlığa göre GABAerjik reseptörlerin insanlarda en az 2 farklı tipi bulunduğu saptanmıştır:

a) $GABA_A$ reseptörleri veya reseptör kompleksleri: Klasik postsinaptik GABA reseptörleridir. Çok fazla türü bulunan altbirimlerin (monomerlerin) ortalarında **klorür kanalı** oluşturacak şekilde, genellikle tetramerik ve pentamerik bir protein kompleksi yapacak şekilde bir araya gelmeleriyle oluşur. En fazla incelenen altbirimler α, β, γ, δ ve σ altbirimleridir. Bunlardan reseptör yapısına en fazla katılanlar α, β ve γ monomerleridir ve herbirinin alt-tipleri vardır (α_2, α_3, β_3, γ_3 vb. gibi). Olağan bir monomer stoikiometrisi; 2 tane α, 2 tane β ve bir tane γ dır. Tanımlanan altbirim proteini sayısı halen 15 dolayındadır. Bunların herbiri kendilerine özgül genler tarafından kodlanır; ayrıca bir gen ürününün alternatif (farklı) kesilip yapıştırılması ("splicing") suretiyle üretilen altbirim variyantları vardır. Bu farklı altbirimlerin bir araya gelmesi ile oluşan $GABA_A$ reseptör alttipleri üzerinden oluşan farmakolojik etkiler reseptörün altbirim bileşimine göre farklılık gösterir. Farklı altbirimlerin dörtlü ve beşli, çok sayıdaki permütasyonları ile oluşan bütün $GABA_A$ reseptörleri, oluşturdukları etkiler bakımından henüz incelenmemiştir. **$GABA_A$ reseptörü–klorür kanalı kompleksinin** nöron membranının çift katmanlı lipid yapısı içindeki üç boyutlu konuşlanması, altbirimleri ve üzerindeki bağlanma yerleri Şekil 59.2'de şematik olarak gösterilmiştir (bkz. 59. Konu).

TABLO 54.2
GABA aracılığı ile oluşan inhibisyon olayları

Bölge	İnhibisyonun niteliği
Serebral korteks	Stellat hücreler tarafından piramidal hücrelerin inhibisyonu
Serebeller korteks	(i) Serebeller kortekste sepet hücreleri tarafından piramidal hücrelerin inhibisyonu (ii) Golgi hücreleri tarafından granüler hücrelerin inhibisyonu (iii) Purkinje hücreleri tarafından derin çekirdeklerin (örneğin Deiters çekirdeğinin) inhibisyonu
Bazal gangliyonlar	(i) N. caudatus, hipokampus, lateral septal çekirdekler, olfaktor tüberkül ve n.cuneatus içindeki ara-nöronların bu yerlerdeki eferent yolaklara katkıda bulunan nöronlar üzerinde yaptığı inhibisyon (ii) Striatonigral inhibisyon (iii) Striatopallidal ve striatointerpedinküler inhibisyon (iv) N. accumbens tarafından g. pallidus'un inhibisyonu
Talamus	Talamorkortikal röle nöronlarının yaptığı inhibisyon
Hipotalamus	İntrahipotalamik ara-nöronların yaptığı inhibisyon
Beyin sapı	(i) Serebellum Purkinje hücreleri tarafından lateral vestibüler nükleusun (Deiters nöronlarının) inhibisyonu (ii) Okülomotor çekirdeğin vestibüler inhibisyonu (iii) Masseter ve hipoglossus motor nöronlarının inhibisyonu (iv) N. cuneatus ve gracilis'te kuneotalamik röle hücrelerinin inhibisyonu ve primer duyusal sinir uçlarının presinaptik inhibisyonu (v) N. ambiguus'tan çıkan ve kalbi innerve eden parasempatik nöronların inhibisyonu (vi) Rostral ventrolateral medulla oblongata (RVLMO)'da yerleşmiş olan ve omurilik intermediolateral boynuzundaki sempatik hücreleri eksite eden (sempatoeksitatör) nöronların inhibisyonu
Omurilik	(i) Ara-nöronlar aracılığı ile arka boynuzdaki primer duyusal sinir uçlarının presinaptik inhibisyonu (ii) Ara-nöronlar aracılığı ile motor nöronların ve Renshaw hücrelerinin inhibisyonu

$GABA_A$ reseptör alttiplerinin ortak özelliği yukarıda değinildiği gibi, oligomerik bir protein kompleksi içinde **klorür kanalı içermeleridir.** Reseptörün GABA ile aktive edilmesi klorür kanalım açar, membran kondüktasını düşürür ve nöronu hiperpolarize eder. Reseptörün bu özelliği, GABA'nın inhibitör bir nöromediyatör olmasının esasını teşkil eder. Tipik bir $GABA_A$ reseptör kompleksi üzerinde en az **aşağıdaki bağlanma yerleri veya reseptörler bulunur: (i) $GABA_A$ reseptörü: GABA, musimol ve izoguvasin gibi agonistleri ve kompetitif antagonist olan bikukulin'i selektif olarak bağlar; bağlanma yeri beta altbirimi üzerinde bulunur, (ii) Benzodiazepin reseptörü:** Benzodiazepin türevi ilaçları, onların ters agonistlerini ve antagonistlerini selektif olarak bağlar ve $GABA_A$ reseptör kompleksinin bütün şekillerinde değil, daha ziyade pentamerik şeklinde bulunur ve **(iii) Barbitürat reseptörü:** Barbitüratları selektif olarak bağlar. **(iv) Pikrotoksinin bağlanma yeri:** Bitkisel kaynaklı pikrotoksin adlı konvülsiyon yapıcı alkaloidden vücutta oluşan bu madde bu yere bağlanır ve barbitüratın reseptörüne bağlanmasını bozarak onu antagonize eder (pikrotoksinin, pikrotoksin'in vücutta oluşturduğu aktif şeklidir). **(v) Steroid bağlanma yeri:** Beyinde oluşan endojen aktif nörosteroidler ve genel anestezik etkili steroid maddeler bu yere bağlanarak inhibitör etki oluşturur (bkz. bu Konunun sonunda SSS'nin nörosteroid sistemi). **$GABA_A$ reseptör kompleksi üzerinde, etanol, ivermektin** (bir anthelmintik ilaç) **ve pirazolopiridinler** için de bağlanma yeri bulunur. Yakın zamanlarda etil alkol, uçucu genel anestezikler ve yukarıdaki gruplar dışında kalan katı genel anestezikler için de bağlanma yerlerinin varlığı gösterilmiştir.

Alfa altbirimlerinin molekül ağırlığı 50.000 ile 53.000 dalton ve beta altbirimlerininki 55.000 ile 57.000 dalton arasındadır. $GABA_A$ reseptörleri Ca^{2+} ile inhibe edilirler. $GABA_A$ reseptör proteininin bir bölümünü teşkil eden klorür kanalları **reseptörle– çalıştırılan ("receptor–operated") klorür kanallarıdır.** Bu kanalların ayrıca voltajla çalıştırılan veya glisin ile kenetlenmiş tipleri vardır.

b) $GABA_B$ reseptörleri: Bikukulin'e duyarsız olan ve 3–aminopropilfosfinik asid (3–APFA, ingilizce 3–APPA) tarafından selektif olarak aktive edilen ve **iyon kanalı niteliğinde olmayan,** G–proteini ile kenetlenen reseptörlerdir. G proteinleri aracılığıyla adenilil siklaz veya kalsiyum kanalları ile ya da K^+ kanalları ile kenetlenmişlerdir. Bu tür reseptörlerin aktivasyonu adenilil siklazı ve Ca^{2+} kanallarını inhibe eder; K^+ kanallarını ise açar. Benzodiazepinler veya barbitüratlar $GABA_B$ reseptörlerini etkilemezler. İlk zamanlar, ayırıcı özelliğinin antispastik bir ilaç olan **baklofen tarafmdan aktive edilmek** olduğu kabul edilmiş ise de daha sonra baklofene duyarsız alttipi de bulunmuştur. Baklofen'in fosfonik asid türevi olan **2–hidroksi–s–saklofen,** bu reseptörlerin birçok türünün antagonistidir. Daha sonra bulunan CGP35348 maddesi, daha güçlü ve kan–beyin engelini aşabilen bir antagonistir. $GABA_B$ reseptörleri baklofene duyarlı olup olmadıklarına göre iki gruba ayrılırlar. **Bunlardan baklofene duyarlı olanlar** saklofen ve/veya CGP35348'e duyarlı olup olmamalarına göre **üç alttipe ayrılırlar.** $GABA_B$ reseptör alttipleri nöronlarda **genellikle presinaptik uçlarda** (glutamerjik ve somatostatinerjik uçlar gibi) heteroreseptör olarak veya GABAerjik uçlarda otoreseptör olarak bulunurlar ve adı geçen nöromediyatörlerin salıverilmelerinin inhibisyonuna aracılık ederler. Ayrıca beyinde bazı yerlerde postsinaptik yerleşim de gösterirler.

CGP35348'in, hipnosedatif bir ilaca bağımlı sıçan ve farelerde, **kesilme (yoksunluk) tutarıklarının** genetik ve farmakolojik modellerinde tutarıkları azalttığı bulunmuştur. Bunun; $GABA_B$ reseptörler üzerinden olan aşırımın, özellikle serebral kortekstеki ve talamustaki aşırımın, kesilme tutarıklarının başlatılmasını fasilite etmesi ile ilgisi olabilir. Telensefalik bölgedeki GABAerjik uçlar üzerindeki presinaptik otoreseptörlerin uygun bir $GABA_B$ antagonisti tarafından blokajının jeneralize tutarıkların kontrolunda ve hipokampustaki eksitatör glutamerjik uçlardaki presinaptik $GABA_B$'lerin ilaçla antagonize edilmesinin bellek bozukluklarının tedavisinde yararı olabilir.

c) Diğer GABA reseptör türleri: Kurbağa ve bazı balık türlerinin retinalarında **$GABA_C$** reseptörleri bulunur (bkz. 9. Baskı 1. Cilt s.750). Ayrıca insektlerde daha başka türde GABA reseptörleri vardır. Birçok insektisid, bu reseptörler üzerinden öldürücü etki yapar (siklodien türevi insektisidler gibi).

GABAerjik sinapslardaki etkinliğin ilaçlar tarafından değiştirilmesi: İlaçlar GABAerjik sinapları çeşitli mekanizmalarla etkilerler. Sinapsta GABA etkinliğini artıran ilaçlar sedatif etki, anksiyolitik etki ve antikonvülsan etki gösterirler. GABA kinetiğini etkilemek suretiyle bu tesirleri gösteren yeni ve daha az yan tesir gösteren ilaç bulunması, son zamanlarda üzerinde fazla çalışan konulardan biridir.

Sinaps düzeyinde, **GABA–mimetik etki aşağıdaki mekanizmalarla meydana getirilir: (i) GABA reseptörleri üzerinde direkt agonist etki:** Bu tür etki yapan maddelerden deneysel olarak en fazla kullanılanı **musimol** (3–hidroksi–5–aminometilizoksazol)'dur. Bu madde Amanita muscaria türü mantarlardan elde edilir ve mantarın halüsinojenik etkisinden kısmen sorumludur. Musimol $GABA_A$ reseptör agonistidir; postsinaptik nöronları inhibe eder. Spastik çizgili kas hastalıklarının tedavisinde kullanılan baklofen ise, $GABA_B$ reseptörleri etkileyerek presinaptik inhibisyon yapar. **(ii) Endojen GABA'nın reseptöre bağlanmasının fasilitasyonu: Bu etki benzodiazepinler, barbitüratlar, diğer bazı hipnosedatif ilaçlar, genel anestezikler ve etanol** tarafından oluşturulur. **(iii) GABA–T enziminin inhibisyonu:** Bu tür maddelerin ilk bulunanlarından biri amino–oksiasetik asid (AOAA)'dır. Sinapslarda GABA düzeyini yükselterek GABAerjik etkinliği artırır. Daha sonra bulunan etanolamin –0– sülfat en özgül ve geri-dönüşsüz bir inhibitördür. Her iki madde de kan–beyin engelini aşamazlar; sadece beyin içine injekte edildiklerinde etkili olduklarından terapötik önemleri yoktur. Bir Streptomyces türünden elde edilen **gabakulin** kan–beyin engelini aşabilen güçlü bir inhibitördür. Bir antiepileptik ilaç olan **vigabatrin,** GABA–T'yi geri-dönüş-

süz olarak inhibe eder. Bu madde kan–beyin engelini aşar; sistemik olarak uygulandığında SSS'de GABA düzeyinde belirgin ve uzun süren yükselme yapar. Davranışsal bozukluk yapabilir; psikoz oluşturabilir. **(iv) GABA salıverilmesinin ve postsinaptik bağlanma yerlerinin artırılması:** Hayvanlarda antihelmintik olarak kullanılan **ivermektin**, helmintlerin GABAerjik sinapslarında bu şekilde etki yaparak felç oluşturur. Kan–beyin engelini geçemediği için konağın beynindeki GABAerjik sinapsları etkilemez. Bu maddenin diğer bir etkisi benzodiazepin reseptörlerine benzodiazepinlerin bağlanmasını geri-dönüşsüz olarak artırması ve onların etki süresini uzatmasıdır.

Piridoksala bağımlı bir enzim olan GAD, **izoniazid** ve **sikloserin** tarafından inhibe edilir. Piridoksin ve piridoksal antimetaboliti olan bu ilaçlar GABA oluşumunu azaltarak GABAerjik aşırımı inhibe ederler. Deney hayvanlarında eksitasyon ve aşırı dozda verildiklerinde konvülsiyon yaparlar. GABA–T inhibitörü ilaçların çoğu aşırı dozda uygulandıklarında GABA–T'den başka GAD'ı da inhibe ederler.

GABAerjik nöronlar ve yolaklar: Radyoaktif işaretli GABA'nın lokalizasyonunu otoradyografi yöntemiyle incelemek ve GAD'yi immünohistokimyasal yöntemlerle görülür hale getirmek suretiyle ve elektrofizyolojik incelemelerle gaberjik nöronların beyindeki konumlarını aydınlatmak mümkün olmuştur. Gaberjik nöronların çoğu **ara–nöron** tipindedirler ve diğer sistemlerdeki nöronlar tarafından 'manipüle' edilmek suretiyle yakın çevrelerinde inhibisyon yaparlar. GABAerjik nöronlardan oluşması olası olan uzun yolaklar az sayıda yerde gösterilmiştir. Bunlardan en fazla inceleneni **striatonigral** yolaktır. Bu, striatumdan substantia nigra'ya giden inici bir yolaktır. Bu yolaktaki aksonların uçları, s. nigra'nın zona reticulata'sında, zona compacta'daki dopaminerjik hücrelerin dendritleri ile aksodentritik sinaps yaparlar. Bu yolak s. nigra'nın striatum tarafından negatif feedback kontrolunu sağlar (Şekil 54.3).

Fizyolojik önemi: GABA'nın en önemli fizyolojik özelliği, **beyinin en yaygın inhibitör nöromediyatörü** olmasıdır. GABA'nın aracılık ettiği inhibisyon olaylarının başlıcaları Tablo 54.2'de gösterilmiştir. Diğer nöromediyatör sistemlerinin çeşitli yapıları inhibe etmelerinde ve kendilerinin negatif feedback kontrollarmda gaba-erjik nöronlar aracılık ederler. Omurilikte ve beyin sapında primer duyusal sinir uçları üzerinde presinaptik inhibisyon yapan GABAerjik nöronların, periferden gelen, ağrı dışında kalan duyusal uyarıların aşırımım modüle ettiği sanılmaktadır.

SSS'de GABA düzeyinin bölgesel eksikliğine bağlı belirli bir hastalık tanımlanmamıştır. SSS'de GABA düzeyinin azaltılması veya reseptörlerinin inhibisyonu hiperrefleksi, hipereksitasyon ve konvülsiyon oluşturur. Beyinde GABA düzeyini yükselten ilaçlar ise antikonvülsan etki yaparlar. Mezensefalondaki ventral tegmental alandan başlayan ve limbik sisteme giden dopaminerjik yolaktaki nöronlar (bkz. s.x739), GABAerjik inhibitör kontrol altındadırlar. Bir varsayıma göre (şizofrenide GABA eksikliği hipotezi), şizofrenide dopaminerjik aşırı–etkinliğin oluşması, sözkonusu GABAerjik baskının azalmasına bağlıdır.

SSS dışında, ince barsak ve mesanede, GABAerjik sinirlerin bulunduğu ve bunların kolinerjik sinir uçlarındaki veya düz kas hücrelerindeki GABA reseptörlerini etkileyerek inhibisyon yaptıkları bulunmuştur. Vas deferens'te bulunan GABAerjik sinirlerin adrenerjik sinir uçlarında inhibisyon yaptıkları ileri sürülmüştür.

Glisin

Omurilik ve beyin sapında yer alan önemli bir inhibitör nöromediyatördür. **Omurilik gri maddesindeki ara nöronların** büyük bir kısmını glisinerjik nöronlar ve daha az bir kısmını GABAerjik nöronlar oluşturur. Glisin, GABA gibi inhibitör etkinlik gösterir. GABA'dan farkı, yaptığı inhibisyonun bikukulin ile değil, diğer bir konvülsan madde olan **striknin** tarafından antagonize edilmesidir. Glisin reseptörü, α ve β ve daha başka alt birimlerden oluşur; GABA reseptörü gibi, ortasında **klorür kanalı** bulunur. Striknin glisin'in etkisini glisin reseptörü düzeyinde değil, klorür kanalı düzeyinde antagonize eder. Tetanus toksini sinir uçlarından glisin salıvermesini inhibe ederek konvülsiyon yapar. Klorür kanalına kenetlenmiş, striknine duyarlı glisin reseptöründen başka, glutamat NMDA reseptörleri üzerinde **strikninle bloke edilemeyen glisin bağlanma yerleri vardır.** Bunlara $glisin_B$ reseptörleri adı verilir; bu yeni nomenklatüre göre, yukarıda sözü edilen klorür kanalına kenetli reseptörlere **$glisin_A$ reseptörleri** denilir. Sinir uçlarında glisin oluşumu ve metabolizması henüz yeterince aydınlatılmamıştır. Glisin retinada da nörotransmiter görevi yapar.

Glutamik asid

Beyin ve omurilikte bulunan eksitatör bir nöromediyatördür. Glutamik asid veya onun iyonize şekli olan **glutamat iyonu,** sinir uçlarında α–oksoglutarik asid ve glutamin ile dinamik denge halinde bulunur. Sinir ucu membranında, sinaps aralığına salıverilen glutamik asidi **içeri** pompalayan yüksek afiniteli bir **geri-alım mekanizması** (glutamat transportörü) vardır. Glutamik asid **glutamerjik sinir** ucunda, **glutaminaz** enziminin yardımıyla **glutamin'in hidrolizi sonucu oluşur.** Az bir kısmı ise oksoglutarat'ın oksidasyon ve transminasyonu suretiyle glukozdan sentez edilir. Sinir ucundan glutamat salıverilmesinin Ca^{2+}'a bağımlı olduğu gösterilmiştir.

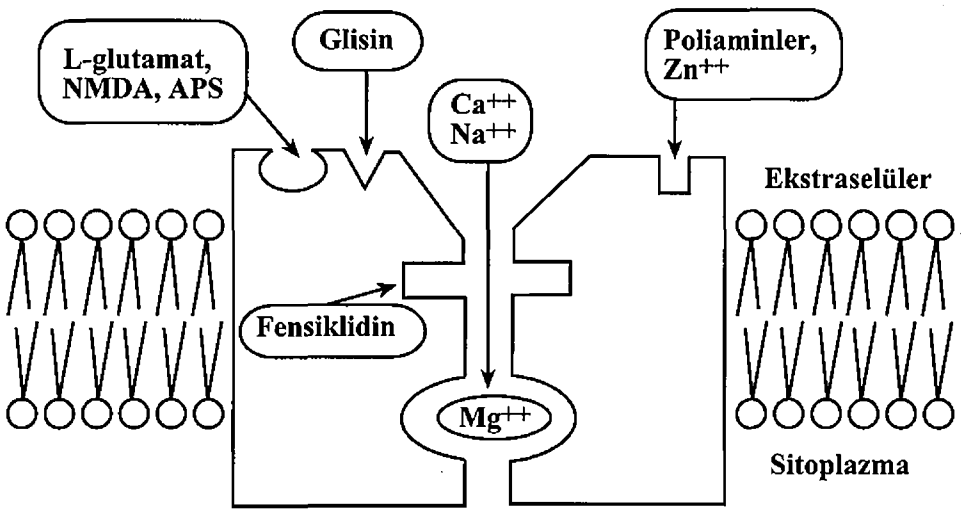
Glutamik asid, **glutamin sentetaz** tarafından **glutamine dönüştürülüp inaktive edilir.** Bu enzimi inhibe eden 2–metionin sulfoksimin'in izomerlerinden biri, sinaps aralığında glutamat düzeyini artırmak suretiyle konvülsiyon yapar. Glutamik asidin analogu olan **kainik asid** ufak dozlarda, glutamat gibi etkinlik gösterir; lokal olarak uygulanan yüksek dozlarda ise nörotoksik etki yapar ve o bölgedeki nöron somalarını tahrip eder, fakat oradan geçip giden sinir liflerine dokunmaz.

Glutamerjik reseptörler (eksitatör amino asid reseptörleri): Beyinde ve omurilikte, çeşitli agonist ve antagonistlere olan duyarlılıklarına göre **dört türlü glutamat**

reseptörü ayırt edilmiştir. İlginç olarak glutamat reseptörleri **aspartat'a da afinite gösterirler** ve onun tarafından da aktive edilebilirler. Bu nedenle glutamat reseptörlerine **eksitatör amino asid (EAA) reseptörleri** adı da verilir. Glutamat reseptörlerinin **dört alttipi** aşağıda belirtilmiştir. Bunlardan **ilk üçü iyon kanalına kenetli (iyonotropik) reseptörlerdir**: (i) Beyinde bulunmayan sentetik bir madde olan N–metil–D–aspartat'a (NMDA'ya) glutamattan daha fazla duyarlı olan ve D–2–amino–5–fosfonovalerat (APV) ve α–metil–4–karboksifenilglisin tarafından selektif ve kompetitif şekilde bloke edilen **NMDA reseptörleri.** (ii) Glutamat'a, beyinde bulunmayan bir madde olan, Laos'taki quisqualis cevizinden elde edilen kiskalat'a ve AMPA (α-amino–3–hidroksi-5-metil–4-izoksazolpropionik asid) maddesine fazla duyarlı olan ve NBQX ve LY215490 tarafından bloke edilen **AMPA reseptörleri** (eski adıyla **kiskalat** reseptörleri). (iii) Japonya'da yetişen bir deniz yosunundan elde edilen kainik asid ve domoik asid tarafından selektif olarak aktive edilen, dizosilpin ve AP5 tarafından ise antagonize edilen **kainat reseptörleri.** (iv) **L–AP4** (2–amino–4–fosfonopropionik asid) maddesi tarafından aktive edilen ve bir G proteini aracılığı ile fosfoinozitid hidrolizi ile kenetli presinaptik **metabotropik glutamat reseptörleri.** AMPA ve kainat reseptörleri ortasında bir katyon kanalı içermesi nedeniyle NMDA reseptörüne kısmen benzer. Glutamatın eksitotoksik etkisine katkıda bulunabilir.

Bu reseptörlerden halen en fazla incelenmiş olan glutamat reseptörleri, **NMDA reseptörleridir**. Beyin korteksi, hipokampus, striatum, septum ve amigdala'da fazla sayıda bulunurlar ve nöronlar üzerinde postsinaptik yerleşim gösterirler. Aynı sinapsta NMDA reseptörleri yanında kainat ve AMPA reseptörleri bulunur; son iki reseptör türü sinaptik membranın **hızlı depolarizasyonunu** sağlar ve yavaş aktive edilen NMDA reseptörünün çalışmasını kolaylaştırır. Bu reseptörler bir kanal proteini (katyon, diğer adıyla Ca^{2+}/Na^{+} kanalı) ile kenetlenmişlerdir. Reseptör kompleksi hiç olmazsa bazı beyin bölgelerinde iki NR1 ve iki NR2 altbiriminden oluşan bir **tetramerdir**; ancak NMDA reseptörlerinin ve diğer iyonotropik glutamat reseptör tiplerinin altbirim sayısı ve altbirimlerinin in vivo durumdaki sıralanışı halen tam olarak bilinmemektedir.

NMDA reseptörü molekül kompleksi üzerinde NMDA reseptörünü allosterik şekilde etkileyen ve kanal fonksiyonunu modüle eden bir **glisin bağlanma yeri** ve **poliamin bağlanma yeri,** voltaja–bağımlı **Mg^{2+} bağlanma yeri** ile fensiklidin, ketamin ve benzeri maddeleri bağlayan bir **fensiklidin bağlanma yeri** bulunur. Katyon kanalı; Mg^{2+} ve fensiklidin ve benzerleri tarafından voltaja–bağımlı bir şekilde bloke edilir. Katyon kanalının Mg^{2+}'un inhibitör etkisinden kurtulabilmesi için membran voltajının yeterli derecede yükseltilmesi gerekir. Glisin ise NMDA reseptörlerinin aktivasyonu sonucu iyon kanallarının açılmasını allosterik etkisi ile fasilite eder; fizyolojik bakımdan glutamatın **ko–agonisti** diye nitelendirilir. İlginç olarak glisin'in bu etkisi, onun omurilikteki reseptörlerini bloke eden striknin tarafmdan antagonize edilmez. Bir tüberküloz ilacı olan D–sikloserin ve milasemid adlı madde, glisin bağlanma yerinin parsiyel agonistidir; 5,7–diklorokinurenik asid ise antagonistidir. **Ketamin,** dizosilpin (MK–801) ve benzomorfan türevleri (N–alilnormetazosin ve dekstrometorfan vb.) de, reseptör–kanal molekül kompleksi üzerindeki fensiklidin bağlanma yerine bağlanıp onun gibi inhibitör etki yaparlar. Adı geçen antagonist maddelerin bir kısmı yeterli dozda verilince glutamatın, NMDA reseptörleri üzerinden oluşan konvülsif ve diğer etkilerini non–kompetitif bir şekilde antagonize ederler; bunların mezokortikolimbik dopamin sistemini stimüle edici ve buna bağlı olarak insanda psikotomimetik etkileri olduğu halde, doğrudan doğruya NMDA reseptörüne bağlanan APV ve benzeri kompetitif antagonistler psikotomimetik etkinlik göstermezler. **Çinko iyonu** (Zn^{2+}), NMDA reseptörü üzerinde kendine özgü bağlanma yerine bağlanarak glisin etkisini azaltır. Doğal **poliaminler** olan spermidin ve spermin, kendilerine özgü yere bağlanarak glutamat etkisini glisin'in yaptığı gibi, artırırlar. Eliprodil, ifenprodil ve tibalozin gibi ilaçlar poliamin bağlanma yerinde antagonistik etki yaparlar. NMDA reseptörlerinin farklı altbirim içeren alttiplerinin bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır. NMDA reseptörünün diğer bir özelliği pH'ye duyarlı olmasıdır.



Şekil 54.6. Glutamat NMDA reseptörü kompleksi ve üzerindeki bağlanma yerlerinin şematik gösterilişi.

Glutamerjik sinapslarda, stimulus veya aşırım frekansı düşükse aşırım postsinaptik AMPA reseptörleri üzerinden olur. Bu reseptörlerin aktivasyonu, hızlı EPSP (eksitatör postsinaptik potansiyel) oluşturur. NMDA reseptörleri ile ilişkili katyon kanalları bu durumda açılamaz ve bununla ilişkili olan ve yavaş gelişip çok yavaş sönen EPSP gelişmez. Uyarı frekansı arttığında aşırım, NMDA reseptörleri üzerinden olmaya başlar. Bu durumda oluşan yavaş EPSP'ler, kinetik özellikleri nedeniyle etkin bir sumasyona elverişlidirler.

Elektriksel depolarizasyon, NMDA reseptörü aktivasyonunun iyon kanalları üzerindeki etkisini artırır. Bu reseptörler, epileptik deşarjlarda ve hipokampustaki sinapslarda kısa süren bir stimülasyondan sonra oluşan uzun süreli (saatlerce, hatta günlerce süren) potansiyalizasyona ("long term potentiation", LTP'de) ve dolayısıyla bazı **öğrenme ve bellek olaylarında** aracılık ederler. Ayrıca serebrovasküler hastalıklara veya beyin ya da omurilik travmalarına bağlı **serebral veya spinal iskemi** ve serebral iskemiye bağlı inme sırasında iskemik bölgedeki sinir uçlarından aşırı miktarda glutamat ve aspartat salıverilmesi sonucu, NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu ile reseptörlere bağlı iyon kanallarından nöronların içine aşırı miktarda Ca^{2+} girmesinin nöronlarda nekroza **(eksitotoksisiteye)** neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu varsayımdan hareketle NMDA antagonisti olan dizosilpin (MK–801) iskemik beyin zedelenmesini önlemek için denenmektedir. Hipoglisemiye bağlı beyin zedelenmesi de iskemi sırasında olana mekanizması bakımından benzer. Epilepsi ve Huntington koresinde, belirli bazı beyin devrelerindeki hiperaktivasyonda NMDA reseptörlerinin uyarılmasının rol oynadığı ileri sürülmüştür. Gerek kompetitif ve gerekse non–kompetitif NMDA reseptör antagonistlerinin **antiepileptik, nöroprotektif ve anksiyolitik ilaç** olarak tedavide kullanılma potansiyelleri vardır; fakat non–kompetitif olanların psikotomimetik etkileri bu potansiyellerini kısıtlar. Ancak eksitotoksik etki ve ona bağlı nöron hasarı ve ölümü sözü edilen reseptörlerin antagonistleri tarafından tam olarak önlenemez. LTP ve onun yol açtığı uzun süreli "burst" deşarjlara; hipokampus'taki sinapslarda sinaptik verimi artıran sinapsa özgü **plastik değişmeler** ve yeni aberant eksitatör sinapsların oluşumuna yol açan "filizlenme"('sprouting' yani nöritlerin dallanması) gibi **diğer tür plastik değişiklikler** eşlik eder. Bu olaylarda kısmen, NMDA reseptörleri aracılığı ile intraselüler Ca^{2+} düzeyinin artırılması ve gen ekspresyonunun stimülasyonu rol oynar. NMDA reseptör aktivasyonu uyarı frekansına ve kalıbına göre bazen uzun süreli depresyon (LTD) yapar.

Periakuaduktal gri maddede bulunan NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, tıpkı aynı yerdeki opioid reseptörlerinin morfin tarafından aktivasyonu gibi, omuriliğin arka boynuzuna ve rostral ventral medulla oblongata'ya giden inici bir **antinosiseptif yolağı tetikleyerek analjezik etki** yapar. Morfin ve benzeri ilaçlar tarafından NMDA reseptörlerinin indirekt olarak aktivasyonu, **bu ilaçlara tolerans gelişmesinde** rol oynar. Morfinle birlikte NMDA reseptör antagonisti verilmesi deney hayvanlarında morfine tolerans gelişmesini önler.

NMDA reseptörleri dışında kalan iyonotropik glutamat reseptörlerine **non–NMDA reseptörler** adı da verilir. Bunlardan AMPA reseptörleri SSS'de NMDA reseptörlerine paralel bir biçimde yaygın bir dağılım gösterirler ve eksitatör sinapsların çoğundaki EPSP'nin hızlı komponentinden (hızlı sodyum akımından) sorumludurlar. Bir iyon kanalı ile doğrudan ilişkili olmayan **metabotropik glutamat reseptörleri (mGlu reseptörler)**'in halen **8 alt-tipi** belirlenmiştir. Bunların hepsi de yedi transmembranal segmentli (heptahelikal) proteinlerdir. mGlu1'den mGlu8'e kadar adlandırılmışlardır. Üç grupta toplanırlar. G proteinler aracılığı ile fosfolipaz C'yi aktive ederler ya da adenilil siklazı inhibe ederler.

Eksitatör amino asid reseptörlerini yüksek afiniteli bir şekilde aktive eden **monosodyum glutamat, kainik asid ve kiskalat** (veya kiskalik asid) deney hayvanlarında intraserebral olarak, yüksek konsantrasyon oluşturacak şekilde lokal uygulanacak olursa, nöron somalarında lokal dejenerasyon ve nekroz yaparlar. Bu nedenle adı geçen maddelere **eksitotoksinler** adı verilir. Bu maddelerin yavru hayvanlara neonatal dönemde verilmesi ile de kalıcı beyin lezyonları oluşturulabilir. Amanita muscaria mantarlarından elde edilen **ibotenik asid** ve memelilerde triptofandan nikotinik asid sentezi zincirinde bir ara ürün olarak oluşan **kinolinik asid** de eksitotoksindir. Ancak ibotenik asid, non–enzimatik olarak veya enzimatik dekarboksilasyon sonucu, güçlü bir GABA agonisti olan musimol'a dönüştüğünden, duruma göre eksitatör değil, inhibitör etkinlik gösterir.

Glutamerjik yolaklar ve fizyolojik/patolojik olaylara katkıları: Beyinde ve omurilikte glutamerjik aksonlardan oluşan yolaklar şunlardır: **(i) Birinci duyusal nöronlar:** Bir kısmı omuriliğin dorsal boynuzunda ve diğer kısmı beyin sapındaki n. cuneatus ve n. gracilis'te sona eren primer duyusal nöronların bir bölümünün salıverdiği nörotransmiter glutamik asiddir. Adı geçen iki çekirdekte, impulsun ikinci duyusal nörona aşırılmasından bu madde sorumlu olabilir. Omurilik arka boynuzundaki substantia gelatinosa'da sonlanan birinci sıra nöronlardan ağrı impulslarının ikinci sıra nöronlara aşırılmasında glutamat yanında P maddesi, nörokinin A da rol oynar. Bu nedenle **ağrı yolağı** üzerinde glutamat önemli bir aracıdır. Sözkonusu sinapslarda glutamat, postsinaptik membrandaki NMDA tipi reseptörleri etkiler. **(ii) Vagus ve glossopharingeus sinirlerinde** bulunan glutamerjik lifler: **Baroreseptörlerden** kalkan impulsun bulbustaki n. tractus solitarii'ye taşınması bu lifler ve kısmen de P maddesi salıveren sinir lifleri aracılığı ile olur. **(iii) Kortikostriatal, kortikokortikal ve talamokortikal glutamerjik yolaklar:** Frontal korteksten striatuma uzanan kortikostriatal yolak, orada intrinsik kolinerjik nöronları stimüle eder. Striatumda nigrostriatal dopaminerjik sinirlerin, kortikostriatal aksonların uçlarından glutamik asid salıverilmesini inhibe ettikleri bulunmuştur. Talamokortikal glutamerjik yolak bazal gangliyonlar tarafından **lokomotor fonksiyonun kontroluna** katkıda bulunur. Parkinson hastalığında bu yolakta hipoaktivite gelişir. Serebral korteksle ilgili olarak, kortek-

sin bölgeleri arasında uzanan glutamerjik kortikokortikal asosiyasyon yolakları da vardır. **(iv) Vizüel korteksten kaynaklanan glutamerjik yolaklar:** Buradan nucleus geniculatus lateralis'e uzanan böyle bir yolağın varlığı gösterilmiştir. Bu yolağın superior colliculus'a da yayıldığı sanılmaktadır. **(v) Hipokampal yolaklar:** Hipokampusun CA–3 bölgesindeki ve subikulumdaki piramidal hücrelerden lateral septum, nucleus accumbens ve hipotalamusa giden glutamerjik bir yolağın varlığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Hipokampus içine kısıtlı glutamerjik yolaklar da vardır. **(vi) Serebellumla ilgili yolaklar:** Serebellar korteksteki granül hücreleri glutamerjik nöronlardır. İnferior oliva'dan serebellar kortekse gelen **tırmanıcı lifler** glutamerjik ve asparterjik olabilirler. **(vii) Diğer yolaklar:** Duyusal korteksten ventrolateral talamik çekirdeklere, korteksten s. nigra'ya ve duyusal korteksten nucleus ruber ve omuriliğe uzanan glutamerjik yolakların varlığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Sonuncu yolak piramidal traktusun bir bölümünü oluşturabilir.

Beyinde ve omurilikteki bazı yapılarda (serebral korteks, hipokampus ve diğer limbik yapılar, kortikospinal sinir uçları ve omurilikteki primer aferent sinir uçları gibi) eksitasyon ve inhibisyon durumu, **inhibitör GABAerjik etkinlik ile eksitatör glutamerjik etkinlik arasındaki dengeye** bağlı olduğundan, **glutamerjik antagonist ilaçların** GABA agonistleri gibi terapötik etkinlik göstermesi beklenir. Bu yaklaşımla, glutamat reseptörlerini bloke ederek antikonvülsan, anksiyolitik, sedatif, analjezik ve antispastik etkinlik gösteren ilaçların geliştirilmesi mümkündür. Şizofrenili hastaların hiç olmazsa bir kısmında beyinde glutamat düzeyinin azaldığı ve buna karşı adaptif olarak postsinaptik NMDA reseptörlerinin sıklığının arttığı ileri sürülmüştür.

Depresyonlu hastaların bir kısmında beyinde glutamat konsantrasyonunun anormal derecede azalmış, manik hastalıkta ise fazla yükselmiş olması glutamerjik sistemin duygudurumun düzenlenmesinde rol oynadığı varsayımının ileri sürülmesine yol açmıştır.

Alzheimer hastalığında, kortikokortikal ve hipokampal glutamerjik yolakların dejenere olduğu saptanmıştır. Böylece oluşan glultamerjik hipoaktive korteks ve hipokampusta asetilkolin salıverilmesinde azalmaya yol açar ve amiloid plak oluşmasını kolaylaştırır.

Aspartik asid

Metabolizması ve lokalizasyonu etraflı bir şekilde incelenmemiş stimülan bir nöromediyatördür. Omurilikte dorsal boynuzdan, gri madde içinden ventral boynuzdaki motor nöronlara uzanan ara–nöronların bir kısmının aspartat salıveren nöronlar olduğu sanılmaktadır. Ayrıca yukarıda değinilen glutamerjik yolaklar içinde asparterjik nöronlar da bulunur.

3. PEPTİD YAPILI NÖROMEDİYATÖRLER

İmmünohistokimyasal tekniklerde ve radyoimmünoesey alanında meydana gelen gelişmeler sayesinde gerek SSS'de ve gerekse periferik sinir sisteminde bazı sinir uçlarında peptid içeren veziküllerin bulunduğu, bunların elektriksel uyarılarla veya yüksek konsantrasyonda uygulanan K^+ ile salıverildikleri ve peptidlerin nöromediyatör (nörotransmiter veya nöromodülatör) görevi yaptıkları saptanmıştır. Radyoligand bağlama teknikleri ve reseptörle ilişkili mRNA'yı belirlemeye yönelik yöntemlerle, nöron membranları üzerinde çeşitli peptid nöromediyatörlere özgü reseptörlerin bulunduğu da ortaya konulmuştur. Nöromediyatör görevi yapan peptidlere **nöropeptidler** adı verilir. Nöron somasında endoplazmik retikulumda propeptid şeklinde sentez edilip sonra peptid şekline dönüştürülürler.

İmmünohistokimyasal veya radyoimmünoesey yöntemleri ile yapılan incelemelerin esası aşağıdaki şekilde özetlenebilir. Önce, saf olarak izole edilen veya sentez edilen peptide karşı, onu deney hayvanına (genellikle tavşan) injekte edip spesifik antikor (antiserum) elde edilir. İmmünohistokimyasal incelemede antikorun bağlandığı yerler, peptid içeren nöronlardır. Antikora fluoresan radikaller sokmak suretiyle veya diğer işaretleme yöntemleri sayesinde, hücreye bağlanan peptidler, ışık veya elektron mikroskobunda 'görünür' hale getirilirler. Radyoimmünoesey yönteminde ise biyolojik sıvılarda veya doku homojenatlarında peptid miktarı ölçülür. Radyoimmünoesey yöntemiyle P maddesinin 10^{-15} mol gibi çok ufak miktarı bile ölçülebilmektedir. Çapraz reaktivite nedeniyle, bu yöntemlerle yeri veya miktarı belirlenen nesne, belirli bir peptidden ziyade o **peptid–benzeri immünoreaktivitedir** (bkz. 9. Baskı 1. Cilt s.755).

Amin veya amino asid nöromediyatörler, genellikle molekül ağırlığı 200 daltonun altında olan ve sinir ucunda sentez edilen ufak moleküllü maddeler oldukları halde, peptid nöromediyatörler **daha büyük moleküllü** (bazıları 30'dan fazla amino asid içerir ve molekül ağırlığı 3000 dalton dolayındadır) ve **sadece nöronun somasında ribozomlarda sentez edilen** maddelerdir; bunlar sinir ucuna **aksonal akımla** en az bir kaç saat süren bir 'yolculuk'tan sonra taşınırlar. Sinir ucu, amin ve aminoasid nöromediyatörlerin aksine, salıverdiği peptidi **geri almaz.** Bu nedenle sinir ucundan salıverilen peptid nöromediyatörün yerine konulması güç ve geç olur. Bu nitelikler, peptidlerin, nöromediyatör görevi için pek uygun olmayan maddeler olduklarını gösterir. Ancak peptid nöromediyatörlerin beyinde, amin nöromediyatörlere oranla **çok daha ufak miktarları ile** fonksiyonlarını yapabilmeleri, reseptörlerini diğer tip nöromediyatörlere göre **çok daha ufak konsantrasyonlarda** etkileyebilmeleri ve sinapstaki etkilerinin **daha uzun sürmesi** yukarıda yazılı olumsuz niteliklerini kısmen telafi edebilir. Beyinde peptid nöromediyatörlerin konsantrasyonu, amin tipinde olanlarınkinden yaklaşık 1000 kez daha düşük ve amino asid tipinde olanlarınkinden ise 100.000 kez daha düşüktür.

SSS'de nöromediyatör rolü oynadığı ileri sürülen peptidlerin sayısı deney hayvanlarındaki incelemelere göre, aynı zamanda hipotalamik, hipofizer ve intestinal hormonlar olan peptidler dahil 30 dolayındadır. Peptid nöromediyatörlerden bazıları Tablo 54.3'te gösterilmiştir. Bunların bir kısmının insan beyninde de nöromediyatör işlevi yaptığı saptanmıştır. Peptid nöromediyatörler akson veya dendrit uçlarında tek başına bulunduğu gibi, birçok yerde amin

TABLO 54.3
SSS'nin peptid nöromediyatörleri (nöropeptidler)

Taşikininler
- P maddesi
- Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP)
- Nörokinin A ve B
- Nöropeptid K

Endojen opioid peptidler:
- Metionin-enkefalin (met-enkefalin)
- Lösin-enkefalin (lö-enkefalin)
- Enkefalin heptapeptid ve diğer enkefalinler
- Dinorfinler
- b-Endorfin
- Nosiseptin/Orfanin FQ
- Diğer opioid peptidler

Hipotalamik hormonlar:
- Oksitosin
- Vazopresin
- Salıverici veya inhibe edici hipotalamik hormonlar
- TRH (Tirotropin-salıverici hormon)
- LHRH (Luteinleyici-hormon-salıverici-hormon)
- Somatostatin (Büyüme hormonu salıverilmesini inhibe edici hormon)
- MİF (MSH salıverilmesini inhibe edici hormon)
- CRH (Kortikotropin-salıverici-hormon)

Hipofiz hormonları
- ACTH
- Büyüme hormonu
- FSH
- LH
- β–LPH (Beta–lipotropin)

Barsak hormonları:
- Agouti–benzeri peptid (ARP)
- Vazoaktif intestinal polipeptid
- Kolesistokinin
- Gastrin
- Bombesin
- İnsülin
- Glukagon
- Glukagon–benzeri peptid
- Avian pankreatik polipeptid

Diğer peptidler:
- Anjiotensin II
- Ghrelin

Hipokretinler (oreksinler)
- Galanin
- Nörotensin
- Uyku peptidleri
- FMRF-amid

* Adından da anlaşılacağı üzere aynı peptid endokrin hücrede üretildiğinde hormon ve nöronlarda üretildiğinde peptid nöromediyatör (nöropeptid)dir.

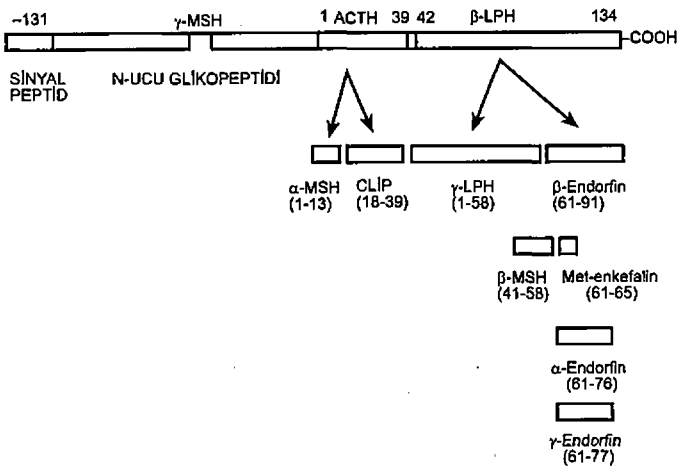
veya amino asid nöromediyatörler yanında ko–transmiter olarak bulunur. Vücudun farklı yerlerinde bulunan ve farklı fonksiyon gören nöronların ve endokrin hücrelerin aynı peptid yapılı iletişim aracını kullanmaları, fakat farklı amaçlara göre programlanmış olmaları hepsinin aynı embriyolojik kaynaktan (ektoblasttan) geldikleri gözönüne alınırsa sürpriz sayılmaz.

Opioid peptidlerin agonisti olan morfin ve benzeri ilaçlarla onların antagonistleri hariç nöropeptid reseptörlerinin **peptid–olmayan agonist ve antagonistlerinin geliştirilmesi** yakın zamanlarda olmuştur. Sayılan maddelerden başka, kolesistokinin (CCK_1 ve CCK_2), nörotensin, CRH ve P maddesi (NK_1, NK_2 ve NK_3), somatostatin ve NPY reseptörlerini etkileyen peptid–olmayan ilaçlar geliştirilmiştir.

SSS'de nöromediyatör görevi yaptığı görece etraflı bir şekilde belirlemiş peptidlerden bazılarına ayrıntılı olarak aşağıda değinilmiştir.

P maddesi (substance P) ve diğer nörokininler

P maddesi, onbir amino asid rezidüsü içerir. Ayrıca P maddesinin penta–, heksa– ve heptapeptid şekilleri ile P maddesi gibi birer **taşikinin** olan **nörokinin A ve nörokinin B** de beyinde bulunur (bkz. 88. Konu, Kininler). P maddesi SSS sistemi dışında lokal hormon (otokoid) işlevi



Şekil 54.7. Pre-proopiomelanokortin (pre-POMK) molekülü ve peptid zinciri üzerinde ACTH ve β-LPH (β-lipotropik hormon) rezidülerinin konumu, ACTH ve β-LPH molekülü içinde rezidü halinde bulunan çeşitli opioid peptidler ve diğer peptidler. Üstte gösterilen Nakanishi ve diğ. (1979)'a göre 265 amino asidden oluşan sığır pre-POMK'sidir ve amino asidler ACTH rezidüsünün ilk amino asidinden başlayarak numaralandırılmışlardır. İkinci ve daha alt sıralardaki peptidlerde amino asidlerin sıra numaraları β-LPH'nin ilk amino asidinden başlayarak konulmuştur ve her bir peptidin altında peptidin ilk ve son amino asidlerinin sıra numaraları gösterilmiştir. MSH: melanosit stimüle edici hormon: CLİP: kortikotropin-benzeri orta lob peptidi (corticotropin-like intermediate lobe peptide).

yapar; SSS'de ve periferik sinir sisteminde ise bir nörokinindir ve nörotransmiter işlevi yapar. Üç tür reseptörünün bulunduğu gösterilmiştir. P maddesi, nöron düzeyinde genellikle **eksitatör** etki yapar.

P maddesi ve nörokinin A'nın periferden gelen ve nosiseptif uyarıları SSS'ne taşıyan **primer duyusal nöronların** (C ve A delta), omuriliğin arka boynuzundaki ve duyusal (spinal) trigeminus çekirdeğindeki **akson uçlarında** glutamat ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir. Aynı nöronların dorsal kök gangliyonlarındaki veya Gasser gangliyonundaki somalarında ve periferdeki dendritik uçlarında da P maddesinin varolduğu saptanmıştır. Ağrı dışında kalan duyu modalitelerini taşıyan sinirlerin ucunda, bazı istisnalar dışında sözü edilen peptidler pek bulunmaz. P maddesi, nörokinin A ve glutamat SSS'de ağrılı impulsların duyusal birinci nörondan duyusal ikinci nörona taşınmasını sağlar (Şekil 54.8). İntradermal injekte edilen histaminin yaptığı Lewis'in üçlü yanıtında olduğu gibi, akson refleksi ile cilt damarlarında oluşan vazodilatasyondan da sorumludurlar. **Nörokinin A**'nın omurilikteki dağılımı incelenmiş ve P maddesininkine paralel olduğu görülmüştür. Nörokininlerin, P maddesinin ko–transmiteri olması olasıdır. Sözkonusu akson uçlarında bulunan diğer bir ko–transmiter peptid, 37 amino asid rezidülü bir nöropeptid olan **kalsitonin geni ile ilişkili peptid** (calcitonin gene–related peptide)'dir. CGRP sentezi, kalsitonin geni tarafından düzenlenir; kalsitonin sentezinde rol oynayan aynı öncül mRNA'nın alternatif bir posttranskripsiyonel işlemeye (kesilip yapıştırılmaya) uğraması sonucu, kalsitonin sentezi ile görevli mRNA'dan farklı olan ve CGRP'yi sentez ettiren mRNA yapılır. **Nörokinin B** ise omurilikte ara–nöronlarda ve/veya çıkıcı (asandan) nöronlarda bulunur. Omuriliğin ön boynuzunda P maddesi ve nörokinin A, arka boynuzdakinden 4–8 kez daha düşük konsantrasyonda bulunur; ön boynuzda bu maddeler kısmen, inici aksonların ucunda yerleşmiştir.

Glossofaringeus ve vagus sinirlerinin içinde seyreden baroreseptör ve kemoreseptör aferentlerinin bu reseptör alanlarındaki dendritik uçlarında ve nucleus tractus solitarii'deki akson uçlarında da P maddesinin varlığı gösterilmiştir.

Omurilik ve trigeminus çekirdeğindeki P maddesi ve nörokinin A salıveren peptiderjik sinir uçlarında, enkefalinlerle ve opioid ilaçlarla uyarılan presinaptik opioid reseptörleri bulunur. Bu yerlerde ve ayrıca substantia nigra, amigdala, periakvaduktal gri madde ve raphe nukleuslarında P maddesi salıverilmesi, enkefalinerjik veya serotonerjik sinir uçları tarafından modüle edilir. Kırmızı biberin acılığını veren alkaloid olan **kapsaisin** ve gene bitkisel kaynaklı irritan bir madde olan **resiniferatoksin,** nosiseptif aferent sinir uçlarından P maddesi, nörokinin A ve benzeri taşikininlerin salıverilmesine neden olur; bu salıverici maddeler için sinir uçlarında özel bir reseptör türünün bulunduğu saptanmış ve bunlara **vaniloid reseptörü** adı verilmiştir. Bunların geçici reseptör potansiyeli V1 ("transient receptor potential V1) ve benzeri TRP'leri oluşturan iyon kanalı-reseptör kompleksleri oldukları anlaşılmıştır (bkz. 51. Konu). **Kapsazepin**'in bu reseptörleri antagonize ettiği bulunmuştur. Yeni doğan sıçanlara kapsaisin injekte edildiğinde, P maddesi içeren birinci sıra duyusal nöron uçlarında dejenerasyon yapar. Kapsaisin merhem şeklinde ilaç olarak kullanılır; cilt üzerine sürüldüğü zaman dendritik uçlarda P maddesi deplesyonu yapar ve lokal analjezi (lokal anestezi) oluşturur.

Dorsal köklerin kesilmesinin omurilik arka boynuzunda P maddesi miktarını azalttığı, P maddesi reseptörlerinin dansitesini artırdığı ve buradaki nöronlarda **denervasyon supersensitivitesi** oluşturduğu gösterilmiştir.

P maddesi omurilikte nörotransmiter görevi yanında nöromodülatör görevi de yapar; şöyle ki, omurilik nöronlarında glutamatın eksitatör etkisini artırır, Renshaw hücrelerinde ise asetilkolinin eksitatör etkisini azaltır.

Bazal gangliyonlardan çıkan bir sinir yolağının substantia nigra'daki ucunda bol miktarda P maddesi bulunur; bazal gangliyonlarda dopaminerjik aşırının nöroleptik ilaçlarla kesilmesi bu uçlarda P maddesi turnoverini artırır. Bulbus'tan omuriliğin ön boynuzuna (motonöronlara) inen **bulbospinal yolaktaki** aksonların uçlarında P maddesi ile birlikte ko–transmiter olarak TRH ve serotonin bulunur. Her üç madde de motonöronları eksite ederler. P maddesinin, SSS dışında ince barsakta, sempatik gangliyonlarda ve tükrük bezlerinde de bulunduğu gösterilmiştir. İnce barsaktaki P maddesi depoları kapaisin tarafından etkilenmez.

Opioid nöropeptidler

1970'lerin başında SSS'de morfin ve benzeri ilaçların etkilediği **opioid reseptörlerinin** varlığının radyoligand bağlama yöntemleri ile gösterilmesi, beyindeki bazı alanların elektriksel uyarılmaları sonucu analjezi oluşması ve özellikle bunun opioid antagonistleri ile önlenebilmesi SSS'de opioid nöromediyatörlerin bulunduğunun öngörülmesine neden olmuştur. 1975'te domuz beyninden metionin–enkefalin (met–enkefalin) ve lösin–enkefalin (lö–enkefalin) adında iki pentapeptid izole edilmiştir. Bu iki peptidde sadece N–terminalindeki (5 numaralı) bir amino asid farklıdır. Enfekalinlerin bulunmasını 31 amino asidli bir peptid olan β–endorfin'in ve 17 amino asidli bir peptid olan dinorfin ve fragmentlerinin bulunuşu izlemiştir. Opioid reseptörleri aracılığı ile SSS'de etki oluşturan bu peptidlere, **endojen opioid peptidler veya endorfinler ya da opiopeptinler** adı verilmiştir. Daha sonra bu peptidlerin sentez edildiği hücrelerde, onların öncülü (prekürsörü) olan büyük peptidler bulunmuştur. Öncüllerin sinyal peptidini içeren şekilleri **pre–propeptid** (pre–proopiomelanokortin gibi) adını alır; sinyal peptid parçasının zincirden ayrılması sonucu propeptid şeklindeki öncüller oluşur. Endojen opioid peptid sentez eden hücrelerde öncül peptidlerin sentezini kontrol eden **genlerin baz ardışımı** da saptanmıştır. İçinden **çıktıkları öncül peptidin türüne göre, opioid peptidler dört gruba veya sisteme ayrılırlar.** Bu dört grup, hücrelerde onların sentezini kontrol eden 4 ayrı geni temsil eder. İlginç olarak bu dört grubun öncüllerinin amino asid sayısı yaklaşık olarak eşittir ve 257 ile 265 arasındadır. Öncül peptid zincirinde, endojen opioid peptidlerin peşpeşe birkaç kopyası bulunur. Öncül peptid molekülünün belirli proteolitik enzimler tarafından kırılması so-

nucu **aktif peptidler** oluşur. Bütün endojen opioid peptidlerde amino ucundaki ilk beş amino asidlik segment, ya met–enkefalin (Tir–Gli–Gli –Fen–Met) veya lö–enkefalin (Tri–Gli–Gli–Fen–Lös) şeklindedir. Nosiseptin/orfanin NQ grubu peptidlerde bu ortak motifin sadece Gli–Gli–Fen kısmı bulunur.

Dört opioid peptid grubu (sistemi)'nin üyeleri şunlardır: **(i) POMK sistemi:** Bu grupta β–endorfin adlı 31 amino asidli opioid peptid bulunur; bu madde POMK (proopiomelanokortin) adlı öncülün yıkılması sonucu meydana gelir. Hipofiz ön lobunda POMK'den, önce ACTH ile birlikte β–lipotropin oluşur; sonra, sonuncu maddeden β–endorfin oluşur. β–endorfin, ayrıca, nöropeptid olarak beyinde hipotalamusun **nucleus arcuatus** ve çevresindeki ve medullada n.tractus solitarii'deki bazı nöronlarda bulunur; hipotalamustaki nöronların aksonları, limbik sistemde amigdala nukleuslarına ve mezensefalonda periakvaduktal gri maddeye giderler. Bu duruma göre beyinde nöromediyatör olarak β–endorfin salıveren nöronlar çok **kısıtlı bir lokalizasyon** gösterirler. Oysaki diğer iki gruptaki enkefalinler ve dinorfin A (1–17) beyinde yaygın bir dağılım gösterirler. β–endorfin **mü reseptörlere** yüksek afinite gösterir.

Beta–endorfin, ön hipofizdeki kortikotrof hücrelerden ACTH ile birlikte salıverilir. Stres yapan durumlarda salıverilmesi artar. Beta–endorfin beyin ventrikülleri içine injekte edildiğinde güçlü analjezi yapar; gravimetrik etki gücü morfine göre yaklaşık 50 kez yüksektir ve nalokson ile antagonize edilir. İntravenöz yoldan verildiğinde de etkilidir. Peptidazlara dayanıklı olduğu için, etkisi birkaç saat sürer. Sürekli verilirse etkilerine tolerans ve morfine karşı çapraz–tolerans oluşur.

Beta–endorfinden sonra, μ reseptörlere çok yüksek afinite ve selektiflik gösteren **endomorfinler** adı verilen en kısa moleküllü (tetrapeptid) endojen opioid peptidler bulunmuştur; bunlardan halen bilinenler endomorfin–1 ve endomorfin–2'dir. Bunların öncül şekilleri, beyindeki dağılımları, transdükleme sistemleri ve fonksiyonel önemleri henüz aydınlatılmamıştır.

(ii) Proenkefalin sistemi: Bu grupta bulunan başlıca endojen opioid peptidler met–enkefalin, lö–enkefalin, bir heptapeptid olan met–enkefalin–Arg^6–Phe^7 ve bir oktapeptid olan met–enkefalin–Arg–$^6Gly^7$–Leu^8'dir. Bir molekül proenkefalin A'nın parçalanması sonucu, 4 molekül met–enkefalin, bir molekül lö–enkefalin ve her birinden birer tane olmak üzere yukarıda adı geçen 2 peptid meydana gelir. Proenkefalin'in başka yerden parçalanması sonucu ise peptid E ve onun fragmentleri olan bir dizi **bovin adrenal medulla peptidleri** (BAMP'ler) meydana gelir. Proenkefalin sisteminin peptidleri, beyinde ve omurilikte yaygın bir dağılım gösterirler; bunlardan en fazla incelenenler met–enkefalin ve lö–enkefalin'dir. **Enkefalinerjik nöronlar,** limbik sistem, beyin korteksi ve locus ceruleus gibi duygudurumla ilgili beyin bölgelerinde ve omuriliğin arka boynuzu, trigeminus çekirdeği ve periakvaduktal gri madde gibi ağrı yolakları üzerindeki merkezlerde bulunur. Bu peptidlerin, depolarizasyon yapan uyarılar tarafından Ca^{2+}'a bağımlı bir biçimde beyin dilimlerinden salıverildikleri gösterilmiştir. Ayrıca adrenal medulla'da (kromafin hücreler ve kromafin granüller içinde noradrenalin ve adrenalin ile birlikte), ön hipofizde, pankreas'ta ve sempatik gangliyonlar ile gastrointestinal kanal çeperinde (presinaptik sinir uçlarında ve bazı gangliyon hücrelerinde) de yerleşmişlerdir. Adrenal medulla vücutta en yüksek konsantrasyonda bulundukları yerdir. Adrenal medulladan bazı stres türlerinde salıverilen enkefalinlerin, ön hipofizden salıverilen β–endorfin ile birlikte, **stres analjezisinin** oluşmasında rol oynadıkları deney hayvanlarında saptanmıştır. Enkefalinler opioid reseptörlerinden **delta** ve **$mü_1$ reseptörlere** yüksek afinite gösterirler. Enkefalinler i.v. veya beyin ventrikülleri içine injekte edildikleri zaman, etkileri çok kısa sürer; çünkü bu maddeler beta–endorfin gibi büyük peptidlerin aksine, hem aminopeptidazlar ve hem de karboksipeptidazlar tarafından kanda ve dokularda çabuk yıkılırlar. Moleküllerindeki belirli amino asidler yerine onların D–enantiomerlerini substitüe etmek suretiyle **peptidaza–dayanıklı ve uzun etkili türevleri** yapılmıştır (DADL gibi); bunların injeksiyonu da analjezik etki yapar. Çok kısa etkili olan doğal enkefalinlerin sürekli uygulanması ile tolerans oluşturulamadığı halde, uzun etkili türevlerin sürekli injeksiyonu ile tolerans ve bağımlılık (yoksunluk sendromu dahil) oluşturulabilir. Bu türevler, morfin yoksunluk sendromunu, morfin gibi, hafifletebilirler. **Morfin** esas olarak mü (μ) reseptörlerin ligandıdır; delta ve kappa reseptörlere karşı afinitesi, μ'ye göre sırasıyla 50 ve 100 kez daha düşüktür.

Enkefalin pentapeptidler, beyinde **nötral endopeptidaz ("enkefalinaz")** ve **aminopeptidaz** tarafından inaktive edilir; bu enzimlerin inhibitörü olan, sırasıyla, **tiorfan** ve **bestatin,** pentapeptidlerin yıkılmasını tamamiyle önler. Enkefalin heptapeptidlerin ve oktapeptidlerin inaktivasyonu ise yukarıdaki iki enzime ilave olarak kısmen **anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE)** tarafından yapılır.

(iii) Prodinorfin sistemi: Bu prekürsörden oluşan başlıca opioid peptidler, dinorfin A (17 amino asidli dinorfin), dinorfin B (dinor–1–13), α–neoendorfin ve β–neoendorfin'dir (bu son dinorfinler sırasıyla 10 ve 9 amino asid içerir). Öncül molekülün parçalanması sırasında bu peptidlerden başka lö–enkefalin de oluşur. Proenkefalin B sistemi peptidler, bundan önceki sistemdekiler gibi beyinde yaygın olarak dağılmışlardır. Opioid reseptörlerinin **kappa türüne** yüksek afinite gösterirler. Deney hayvanlarının beynine uygulandıklarında zayıf analjezik etki ve duruma göre anti–analjezik etki oluşturdukları halde, omurilik içine veya etrafına (intratekal) uygulandıklarında **güçlü analjezik etki (spinal analjezi)** yaparlar. Omurilikte beyinden gelen ve dinorfin A salıveren inici bir **analjezik yolağın varlığı** gösterilmiştir.

Proenkefalin ve prodinorfin sistemindeki peptidlerin SSS'deki dağılımlarının çoğu yerde çakışması nedeniyle, bunların aynı nöronda birlikte sentez edilmeleri olasıdır. Ancak belirli bazı bölgeler bunlardan birini diğerine göre çok fazla içerir. Örneğin, s. nigra'da, prodinorfin'den türeyen peptidler bol miktarda bulunduğu halde öbür gruptakiler bulunmaz; sığır adrenal medullasında ise durum tersinedir, proenkefalin grubu peptidler diğer gruptakilere göre çok daha fazla bulunur. **Hipotalamusta** dinorfinler vazop-

resin sentez eden magnaselüler nukleuslarda bulunur, bu nukleuslardaki nöronların nörohipofizdeki uçlarında depolanmışlardır. Oksitosin sentez eden nöronlarda ve onların nörohipofizdeki uçlarında ise met–enkefalin bulunur.

(iv) Nosiseptin/Orfanin FQ (N/OFQ) sistemi: 1990'larda bulunmuş yeni bir opioid peptid sistemidir. Nosiseptin ve orfanin FQ, **aynı peptide** onu bulan farklı iki araştırıcı grubunun verdiği addır. Burada sadece **nosiseptin** diye adlandırılacaktır. Propeptid şekli proorfanin'dir. Nosiseptin 17 amino asidlidir. Bu gruptaki diğer endojen peptidler orfanin–2 ve nosistatin'dir, sırasıyla 17 ve 18 amino asid içerirler. Diğer gruplardaki opioid peptidlere, özellikle dinorfin A'ya ardışım benzerliği gösterirler. Bu peptidleri içeren nöronlar beyinde hipokampusta, korteksta ve duyusal nöronlarla ilişkili bölgelerde bulunurlar. İşlevleri tam olarak belirlenmemiştir; diğer opioid peptidlerden farklı olarak deney hayvanlarında, hayvanın davranışsal durumuna göre ağrı eşiğini düşürürler ve böylece **anti–analjezik etki** yaparlar. Ayrıca deney hayvanında karmaşık bir davranışsal durum oluştururlar. Nosistatin'in davranış üzerindeki etkileri nosiseptininkine göre ters yöndedir.

Opioid reseptörleri: Şimdiye kadar başlıca dört opioid reseptör tipinin varlığı gösterilmiştir. İlk tanımlanan opiod reseptör tipi delta reseptörler olmuştur; onu kappa ve daha sonra mü reseptörler izlemiştir. Yeni nomenklatüre göre bunlara sırasıyla OP_1, OP_2 ve OP_3 reseptörler adı verilir. N/OFQ reseptörlerinin opioid ilaçların farmakolojik etkilerine katkısı halen belirlenmemiştir. Opioid analjezikler esas olarak başta μ reseptörler olmak üzere ilk üç opioid reseptör tipini aktive ederek kendilerine özgü etkileri meydana getirirler. Halen bilinen opioid reseptörlerin hepsi G–proteini ile kenetlenen yedi transmembranel segmentli reseptörlerdir. Hepsi de klonlanmıştır.

(i) μ (mü), yeni adıyla OP_3 reseptörler: β–endorfin'in ve morfin'in yüksek afiniteli şekilde bağlandığı reseptörlerdir. Selektif agonistleri morfin, metadon, fentanil, sufentanil, DAMGO ve kurbağa derisinden elde edilen dermorfindir; selektif antagonistleri ise CTOP'dir. Endojen ligandları β–endorfin ve enkefalinlerdir. İki alttipi vardır. Bunlardan μ_1 **alttipi reseptörler,** periakvaduktal gri madde, nucleus raphe magnus, medial talamus ve locus coeruleus gibi supraspinal analjezide rol oynayan yapılardaki nöronlarda ve ayrıca neokorteks ve limbik sistemde bulunur. Morfinin supraspinal analjezik etkisine aracılık ederler. Adıgeçen yerlere morfin mikroinjeksiyonu ağrıyı giderir. Ayrıca beyindeki kolinerjik sinir uçlarında ve dopaminerjik nöronlar üzerinde de bulunurlar. **Meptazinol ve morfiseptin** bunların görece selektif agonisti ve **naloksonazin** ve **β–funaltreksamin (β–FNA)** selektif geri-dönüşsüz antagonistleridir. μ_2 **alttipi reseptörler** analjezi oluşmasında rol oynamazlar; morfin ve diğer opioid ilaçların yaptığı solunum depresyonu, barsak peristaltizminin inhibisyonu yani konstipasyon yapıcı etki ve diğer bazı etkiler bu reseptörler aracılığı ile olur. Beyinde dopaminerjik sinir uçlarında ve diğer bazı yerlerde bulunurlar. Mü reseptörler kobay ileumunun longitüdinal kasının, kolinerjik sinir stimülasyonuna bağlı kasılmasının opioid agonistlerle inhibisyonuna aracılık ettiklerinden, bu düz kas preparatı mü reseptörleri üzerindeki ilaç etkisinin biyoeseyi için kullanılabilir. Mü reseptörlerin aktivasyonu, adenilil siklazın inhibisyonuna, voltaja bağımlı Ca^{2+} kanallarının, özellikle N tipi kanalların inhibisyonuna ve içeri dönük doğrultucu potasyum kanallarının açılmasına neden olur, böylece nöronlarda inhibisyon oluşur. **(ii) δ (delta), yeni adıyla OP_1 reseptörler:** Enkefalinlere selektif olan reseptörlerdir. **Heyecan ve duygudurum** ile ilgili olayların ve **kognitif fonksiyonların** oluşmasında ve düzenlenmesinde rol oynayan limbik sistemdeki nöronlar bu tür reseptörlerden zengindir. Morfinin bu olaylarla ilgili etkilerinin, bu arada morfinin yaptığı öforinin oluşmasında bu tür reseptörlerin aracılık etmeleri olasıdır. Selektif agonistleri, sentetik enkefalin analogları olan DPDPE ([D–Phe^2 , D–Phe^5] enkefalin), DSLET ve metkefamid'dir. Selektif antagonisti **naltrindol**dur. Birçok μ agonisti, δ reseptörlere yüksek afinite gösterir; bunun tersi de geçerlidir. Bu nedenle, μ_1 ve δ bağlanma yerlerinin aynı makromoleküler kompleks içinde bulundukları ve birbirleri ile allosterik etkileşme gösterdikleri varsayımlanmıştır. Delta reseptörler, kappa reseptörlerle birlikte **spinal düzeydeki analjezik etkinlikte** rol oynarlar. Fare vas deferens'inde noradrenerjik aşırımı (kasılmayı) bloke ederler ve bu organ delta–reseptörler üzerindeki ilaç etkisinin biyoeseyi için kullanılır. **Naltrindol** ve diğer selektif antagonistlerle yapılmış ve δ reseptörlerin **2 alttipinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır.** Bunlar δ_1 ve δ_2 olarak adlandırılmıştır. μ ve δ reseptörler membranda G proteinleri aracılığı ile adenilil siklaz veya K^+ kanalları ile kenetlenmişlerdir; aktive edildikleri zaman enzimi inhibe ederler ve K^+ konduktansını artırırlar. Delta reseptör agonistlerinin, morfin'in μ reseptörler üzerinden yaptığı analjeziyi modifiye etmesine (artırmasına veya azaltmasına) dayanarak δ_2 reseptörlerin bir bölümünün μ reseptör proteini ile bir kompleks yapmış olduğu ileri sürülmüştür.

(iii) κ (kappa), yeni adıyla OP_2 reseptörler: Serebral korteksin derin tabakalarındaki nöronlarda, omurilik arka boynuzunda ağrı duyusunu taşıyan birinci sıra duyusal nöronların akson uçlarında (bu yerde delta reseptörlerle birlikte) ve diğer yerlerde (limbik sistem, talamus ve striatum gibi) bulundukları gösterilmiştir. Serebral kortekste bulunan kappa reseptörler, morfin ve benzeri opioidlerin yaptığı **sedasyon**da ve omuriliktekiler (delta reseptörlerle birlikte) **spinal analjezi**de ve bu arada morfin ve morfin–benzeri ilaçların intratekal veya epidural verilmesi ile meydana gelen analjezide rol oynarlar.

Beyin korteksinde kappa reseptörleri içeren nöronlar, talamustan beyin korteksine duyusal uyarı akımını (talamokortikal diffüz projeksiyonu) baskı altında tutarlar; böylece bilinçlilik derecesini etkilerler. Kappa reseptörlerin **selektif agonistleri:** dinorfin A ve β–neo–endorfin gibi endojen opioid peptidler ve spiradolin gibi sentetik maddelerdir; levorfanol, etorfin ve etilketosiklazosin gibi benzomorfan türevleri non–selektif agonistlerdir. Kappa reseptörlerin selektif bir antagonisti **nor–binaltorfimin** (norBNİ) maddesidir. İlginç olarak, dinorfinlerin deney hayvanlarında beyne lokal uygulanmaları zayıf bir analjezi yaptı-

ğı halde, omuriliğe uygulanmaları güçlü bir analjezi oluşturur. Benzomorfan türevi opioid ilaçlar gibi bu reseptörleri görece selektif bir şekilde etkileyerek analjezi oluşturan ilaçların bağımlılık yapma potansiyelleri düşüktür. Kappa reseptörlerin homojen bir reseptör popülasyonu olmadığı anlaşılmış ve κ_1, κ_2 ve κ_3 olmak üzere en az üç alttipinin bulunduğu gösterilmiştir. Kappa reseptörler bir G proteini aracılığı ile adenilil siklaz ve Ca^{2+} kanalları ile kenetlenirler; reseptörün aktivasyonu adı geçen enzimi ve kanalı inhibe eder. Genelde, opioid agonistlerin κ reseptörler aracılığı ile oluşturdukları etkiler, μ veya δ reseptörler üzerinden oluşturdukları etkilere zıt yöndedir.

(iv) Nosiseptin/Orfanin FQ reseptörleri: Radyoligand bağlama ve klonlama yöntemleriyle 1990'larda belirlenmiştir. Diğer üç reseptör türü ile yapıca fazla homoloji gösterir; ancak onların ligandlarına karşı (morfin ve benzeri ilaçlar dahil) az veya hiç afinite gösterir. N/OFQ sistemine ait opioid peptidlerin etkilerine aracılık ederler. Dağılımları ve transdükleme sistemleri halen diğer opioid reseptörlerinki kadar fazla incelenmemiştir.

Yukarıda belirtilen üç opioid reseptör türü üzerinde nalokson antagonist etkinlik gösterir; ancak bu reseptörlerin **naloksona afinitesi** farklıdır. Şöyle ki bu reseptörler nalokson tarafından aşağıdaki duyarlık sırasına göre bloke edilirler:

$$\mu > \delta > \kappa$$

Nalokson benzeri, fakat uzun etkili naltrekson da bu reseptörlerin antagonistidir.

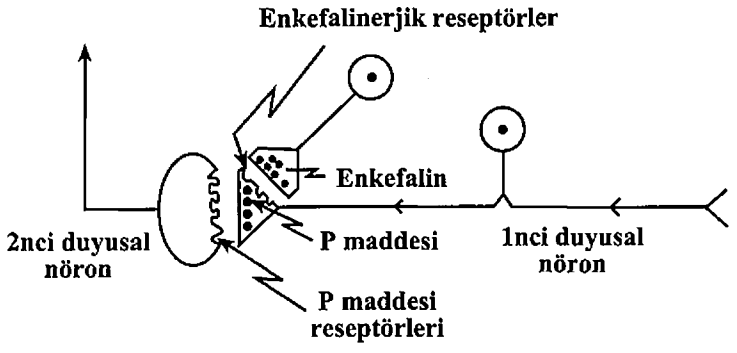
Mü reseptör geni silinmiş ("knockout") farelerde opioid ilaçlar analjezik etki yapmazlar, kendi-verme ve yer tercihi testlerinin olumsuz olmasından anlaşıldığına göre keyif verici etki (pozitif pekiştiri) de yapmazlar. **Delta reseptör geni silinmiş farelerde** analjezi oluşur ve uzun süre opioid ilaç verildikten sonra ilaç kesildiğinde yoksunluk sendromu oluşur. Bunlarda kendi-verme ve yer tercihi testleri halen yapılmamıştır. **Kappa reseptör geni silinen farelerde** de opioidler, analjezik etki yaparlar, yer tercihi testinde olumlu yanıt verirler ve hafif de olsa yoksunluk sendromu belirtileri meydana getirilebilir. Kendi-verme deneyi yapılmamıştır.

Diğer reseptörler: Opioid peptidlerin ve ilaçların nöronlarda görece yüksek afiniteli bir şekilde bağlandığı özel protein moleküllerinin varlığı gösterilmiştir. Bunların işlevleri ve özgül ligandları halen ayrıntılı şekilde incelenmemiştir. Bunlara opioid reseptöründen çok, yüksek afiniteli opioid bağlanma yeri denilmesi uygun olur. Halen sigma (σ), epsilon (ε), zeta, lambda ve iota bağlanma yerleri tanımlanmıştır; bunlardan ilk dördüne Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.760). Sigma reseptörlerinin artık opioid peptid reseptörü olmadığına inanılmaktadır.

Opioid reseptörlerin alttipi gibi gözüken bazı yüksek afiniteli bağlanma yerlerinin, yukarıda açıklanan reseptör proteinlerinin kesilip yapıştırılma (splicing) variyantı veya aynı tür ya da farklı reseptör proteinlerinin homo- veya heterodimerleri olabileceği anlaşılmıştır.

Fizyolojik fonksiyonları: Opioid peptidler ve onların etkilediği reseptörler üzerinde agonist veya antagonist etki yapan ilaçlar, beyine veya beyin ventriküllerine ya da vücuda sistemik olarak uygulandıkları zaman, ağrının algılanması, duygudurum, lokomotor sistem, otonomik sinir sistemi, endokrin ve diğer bazı sistemlerle ilişkili fizyolojik ve farmakolojik etkiler oluşturur. Bunlara 69. Konuda değinilmiştir.

Enkefalinler, omurilik arka boynuzu düzeyinde ağrı uyarısının (nosiseptif uyarının) sinaptik aşırımını baskılarlar. Bu bölgede enkefalinler ve enkefalin reseptörleri en fazla **dorsal boynuzda substantia gelatinosa içinde** bulunurlar. Enkefalinler burada **ara–nöronların,** birinci duyusal nöronların uçları ile sinaps yapan **terminallerinde** konsantre olmuşlardır. **Enkefalin reseptörleri ise anılan duyusal sinir uçlarında** yer alırlar (Şekil 54.8). Dorsal köklerin kesilmesi arka boynuzlarda enkefalin konsantrasyonunu değiştirmez; fakat reseptör dansitesini önemli ölçüde azaltır. Trigeminus ve diğer bazı kafa sinirlerinin omuriliğin üst kısmında veya medulla oblongata (bulbus)'ta bulunan duyusal çekirdeklerindeki durum, omuriliğin arka boynuzundakine benzer. Vagusun kesilmesi onun bulbustaki duyusal çekirdeğinde opiyat reseptörü dansitesini azaltır. Buna göre söz konusu reseptörlerin duyusal aksonların presinaptik ucunda lokalize oldukları söylenebilir. İlginç olarak, duyusal (aferent) sinirlerin periferik (dendritik) uçlarında, bu uçlardan P maddesi ve benzeri peptidle-



Şekil 54.8. Omurilik arka boynuzunda substantia gelatinosa'da birinci duyusal (ağrı) nöron ile ikinci duyusal nöron arasındaki sinaps ve eklerinin şematik olarak gösterilişi. Sinapsta aşırım, P maddesi ve onun ko-transmiteri olan peptidler (nörokinin A ve B ve CGRP gibi) ve glutamat tarafından yapılır ve enkefalinerjik ara-nöron birinci nöronun ucundan bunların salıverilmesini inhibe eder. Bu uçta delta ve kappa türü (fakat mü değil) presinaptik opioid reseptörleri bulunur. Bu tür reseptörlerin kısmen postsinaptik membranda da bulunması ve aşırımın kısmen postsinaptik inhibisyonla azaltılması da olasıdır (Şekilde sadece P maddesi gösterilmiştir; ko-transmiterleri gösterilmemiştir.)

rin salıverilmesini inhibe eden μ ve kappa reseptörler bulunur. Öte yandan kappa agonistleri (dinorfin A ve U 50488 H) ve yüksek konsantrasyondaki morfin, kappa reseptörler aracılığı ile arka boynuzdaki primer aferent sinir uçlarını stimüle eder ve P maddesi salıverilmesini artırır. IX. ve X. kafa sinirlerinin duyusal liflerinin medulla oblongata'da sonlandığı çekirdeklerdeki opioid reseptörleri, öksürük refleksinin kodein ve benzeri ilaçlar tarafından depresyonunda kısmen rol oynar. Medulla oblongata'nın diğer kısımlarında bulunan reseptörler ise opioid ilaçların yaptıkları solunum depresyonunun ve emezis'in oluşmasında aracılık eder.

Periakvaduktal gri madde ve omurilik arka boynuzunda, **opioid peptidlerle kolesistokinin (CCK) arasında etkileşme** vardır. Morfin, omurilikte CCK salıverilmesini artırır; CCK anti-opioid etki yapar. Lorglumid ve proglumid gibi CCK antagonistleri morfin'in analjezik etkinliğini artırır. Sözkonusu etkileşme morfine karşı tolerans gelişmesine katkıda bulunur ve morfin'in bu antagonistlerle birlikte verilmesi ona karşı tolerans gelişmesini kısmen önler.

Opioid reseptörlerinden zengin bölgeler ile **katekolaminerjik nöronlar** arasında ilginç bir paralellik vardır. Beyin sapında noradrenerjik nöron somalarından oluşan **locus coeruleus'un opioid reseptörlerden zengin oluşu** buna bir örnektir. Diğer bir örnek bazal gangliyonlardaki dopaminerjik sinir uçlarıdır (bkz. Şekil 54.3). Morfin ve benzeri ilaçların yaptığı sedasyon ve uyuşuklukta ve çevreye ilginin ve dikkatin azalmasında, ayrıca motivasyonun zayıflamasında hiç olmazsa kısmen, **locus coeruleus'un inhibisyonu** rol oynayabilir.

Mezensefalonda **enkefalinden zengin nöronlar** esas olarak **periakvaduktal gri madde içinde** ve çevresindeki raphe nukleuslarında yerleşmişlerdir. Bu nöronların da ağrı uyarısının supraspinal düzeydeki aşırımının baskılanmasına ve opioid ilaçların analjezik etkisinin meydana gelmesine aracılık etmeleri olasıdır. Periakvaduktal gri maddenin elektriksel olarak uyarılmasının naloksonla ortadan kaldırılabilen bir analjeziye neden olması bu olasılığı destekler. Görme yollarının mezensefalon ve diensefalondaki çekirdekleri de opioid reseptörlerden zengindir. Diensefalonda fazla enkefalin içeren yerler, **hipotalamusun bazı nukleusları ile talamusun intralaminer nukleusları ve dorsomedyal bölgeleri**dir. İntralaminer nukleuslardaki enkefalinerjik sinapsların **ağrının afektif reaksiyon oluşturmasına** aracılık ettikleri sanılmaktadır. Dorsomedyal talamustan kalkan **talamokortikal yolaklar** frontal ve limbik kortekse uzanırlar; opioid ilaçların **öfori** yapmasının bu yolakların aktivasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Hipotalamusta paraventriküler nukleus'tan eminentia media'ya uzanan enkefalinerjik yolağın varlığı gösterilmiştir; bu yolağın **ön hipofizin endokrin fonksiyonu** üzerinde opioid peptidlerin ve opioid ilaçların etkilerinin oluşmasında aracılık yapması mümkündür. Arka hipofizdeki uçlarından vazopresin ve oksitosin salgılayan nöronların somalarının bulunduğu **infundibulum**'da opioid reseptör dansitesi yüksek bulunmuştur. Ön hipofizde enkefalinler çok az miktarda ve sadece met–enkefalin şeklinde bulunurlar; enkefalinlerin ön hipofizdeki endokrin hücreler üzerinde direkt etkisi yoktur. Arka hipofizde ise enkefalinerjik nöronlar oksitosin salgılayan sinir uçları ile akso–aksonik sinaps yaparlar ve bu hormonun salgılanmasını inhibe ederler. Enkefalinler ve opioid ilaçlar, vazopresin salgılanmasını ise artırırlar. Hipotalamusun supraoptik nukleusundan hipofiz arka lobuna gelen ve orada vazopresin veya oksitosin salgılayan sinir uçları ile sinaps yapan dinorfin nöronlarının varlığı gösterilmiştir. Dinorfin, enkefalinlerin yaptığı gibi, anılan arka lob hormonlarının salgılanmasını düzenleyebilir; bu peptidin üçüncü bir hipofiz arka lob hormonu olarak salıverilme olasılığı da vardır.

Opioid peptid sistemi, termoregülasyon ile ilgili hipotalamik merkezlerin ve kardiyovasküler kontrolla ilgili beyin sapı merkezlerinin düzenlenmesinde de rol oynarlar.

Globus pallidus ve striatum, enkefalin içeren ara–nöronlardan zengindir; bu ara-nöronların **ekstrapiramidal motor etkinliğin kontrolunda** rol oynadıkları sanılmaktadır. Bir glutamat analogu olan kainik asid beyin dokusuna injekte edildiğinde nöron somalarını ve ikincil olarak onların uzantılarını tahrip eder; fakat dışardan gelen akson veya dendritlere dokunmaz. Bu maddenin sıçanda striatum içine injeksiyonu oradaki enkefalin miktarını yaklaşık % 50 azaltır; bu, striatumdaki enkefalinlerin yarısının bu yapının intrinsik nöronları (ara–nöronları) içinde bulunduğunu gösterir. Globus pallidus'taki enkefalin, n. caudatus'tan buraya uzanan bir **enkefalinerjik yolak** içindeki aksonların ucunda da bulunur. Anılan bazal gangliyonlarda enkefalinerjik nöronların, nigrostriatal sinir uçlarındaki sinapslarda dopaminerjik **aşırımın modülasyonuna** katkıda bulunmaları olasıdır. Enkefalinerjik ara–nöronların dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salıverilmesini inhibe ettiklerini düşündüren deneysel kanıtlar elde edilmiştir.

Enkefalinlerin **nöron düzeyindeki etki mekanizmaları** elektrofizyolojik yöntemlerle incelenmiştir. Bunların mikroiyontoforetik uygulanmaları nöronda genellikle **depresyon** oluşturur; omurilikte Renshaw hücrelerini ve hipokampusta piramidal hücreleri ise eksite ederler. Omuriliğin arka boynuzunda enkefalinerjik ara–nöronlardan salıverilen enkefalinler, aynı yerdeki primer duyusal sinir uçlarında parsiyel depolarizasyon ve böylece inhibisyon yaparlar. Bazı beyin bölgelerindeki nöronlarda eksitatör nörotransmiter olan glutamatın etkisi, enkefalinlerin postsinaptik membranı stabilize etmeleri sonucu azaltılır; bu sinapslarda enkefalinlerin kendi başlarına membran konduktansı üzerinde bir etkileri yoktur. Bu ve diğer elektrofizyolojik incelemeler SSS'de enkefalinlerin nörotransmiter olmaktan çok **nöromodülatör olarak görev yaptıklarını** göstermektedir.

Beyindeki opioiderjik nöronların **intrakranyal self–stimülasyonla** ilgili **pozitif pekiştiriyi** (bkz. 65. Konu) artırdığı saptanmıştır. Bir varsayıma göre morfin–benzeri ilaç bağımlılığına eğilim, beyinde pozitif pekiştiriye (örneğin zevk almaya) katkıda bulunan opioid

peptiderjik sistemin yetersizliği ile ilişkilidir. Son zamanlarda opioid peptidlerin **hücresel immünite** üzerinde inhibitör etkisinin bulunduğu saptanmış ve bu peptidlerle immün sistem arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya yönelik incelemeler yoğunluk kazanmıştır.

Opioid reseptör agonistlerinden bazılarının sıçanlara uygulanması **iştahı (yem alımını) artırır.** Akut nalokson verilmesi ise yem alımını azaltır; uzun süre uygulanırsa naloksonun iştahı azaltıcı etkisine zamanla tolerans gelişir. Genetik obez sıçanların plazma β–endorfin düzeylerinin yükselmiş olduğu ve bunların naloksonun iştah kesici etkisine duyarlığının artmış olduğu bulunmuştur. Opioid peptid sisteminin, beslenme davranışından başka, **su içme davranışının** düzenlenmesine de katkıda bulunur (bkz. 9. Baskı 1. Cild, s.962).

SSS dışında, adrenal medulla, sempatik gangliyonlar ve barsağın myenterik pleksusu içinde enkefalinerjik ara–nöronlar bulunduğu gösterilmiştir; **son iki yerde enkefalinerjik nöronlar** yanı başlarında bulunan kolinerjik sinir uçlarında presinaptik inhibisyon yaparak asetilkolin salıverilmesini azaltırlar. **Adrenal medullada** kromafin hücrelerdeki enkefalinler, katekolamin depolayan vezikküllerde depolanmışlardır ve katekolaminlerle birlikte enkefalinler de salıverilirler (ko–sekresyon). Adrenal medullada bulunan enkefalinlerin çoğu met–enkefalindir. Medulladan salıverilen enkefalinlerin, yukarıda belirtildiği gibi ön hipofizden salıverilen β–endorfin ile birlikte stres analjezisinin meydana gelmesinde rol oynadıkları sanılmaktadır. Feokromositomalı hastalarda medulladan katekolaminlerle birlikte enkefalinlerin salgılanması da artar.

Hemorajik ve endotoksik şokta nalokson verilmesi ile kan basıncının yükseldiği bulunmuştur; bunun, şok sırasında aşırı miktarda β–endorfin'in ve enkefalinlerin salıverilmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Rezerpin deney hayvanlarında adrenal medulladaki depolardan katekolaminleri, enkefalinlerden daha fazla boşaltır; rezerpinize deney hayvanlarında splanknik sinir stimülasyonunun, kan basıncında yükselme değil, düşme yaptığı ve bunun nalokson ile antagonize edildiği gözlenmiştir. Sonuç olarak adrenal medulladan salıverilen enkefalinlerin bir **vazoregülatör hormon** görevi yapmaları olasıdır. Splanknik sinirlerin adrenal medulladaki uçlarından salıverilen ko–transmiter enkefalinlerin, primer transmiter olan asetilkolin'in nikotinik reseptörler üzerindeki etkisini modüle ettiği de ileri sürülmüştür.

Diğer nöropeptidler

Kolesistokinin: Preprokolesistokininden oluşan ve değişik sayıda amino asid sayısına sahip farklı şekillerde bulunan bir peptiddir. SSS'de en fazla bulunan şekli 8 amino asidlik şekli olan CCK_8'dir; ayrıca CCK_4 veya daha uzun şekilleri de bulunur. CCK nöronları en fazla serebral korteks, striatum ve limbik sistemde bulunur. CCK_A ve CCK_B reseptörler aracılığı ile nöronları etkiler. SSS'deki egemen reseptör tipi CCK_B'dir. Dışardan CCK verilmesi CCK_B reseptörler üzerinden anksiyete ve panik reaksiyonuna neden olur. CCK_B reseptör agonistlerinin öğrenmeyi artırıcı etkisi vardır. Halen CCK reseptörleri üzerinden terapötik etki yapan bir ilaç geliştirilmemiştir. Mide-barsak hormonu olarak CCK'nin iştahın düzenlenmesindeki rolüne 67. Konuda değinilmiştir.

Diğer peptid nöromediyatörler arasında somatostatin, tirotropin salıverici hormon (TRH), luteinleyici hormon salıverici hormon (LHRH), kortikotropin salıverici hormon (CRH), vazopresin, oksitosin, vazoaktif intestinal polipeptid (VİP), nörotensin, nöropeptid Y (NPY), anjiotensin, hipokretin (oreksin) ve bombesin bulunur. Bunların bir kısmına Kitabın 4. Baskısının 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1595–1601).

4. DİĞER NÖROMEDİYATÖR SİSTEMLERİ

Santral sinir sisteminde yukarıda açıklanan ve iyice tanımlanmış nöromediyatör sistemleri yanında nöromodülatör işlevi yapan kannabinoiderjik, adenozinerjik, nitrerjik ve nörosteroid sistemleri de halen sınırlı bir ölçekte tanımlanmıştır.

SSS'nin kanabinoiderjik nöromodülatör sistemi

Çok eski zamanlardan beri keyif verici madde olarak dumanını inhale etmek suretiyle kullanılan esrarın (kannabis'in) uyuşukluk, sedasyon, ruhsal gevşeme, algılamayı, belleği ve psikomotor işleri bozma gibi etkilerinin bu bitkisel ürünün içerdiği delta-9-tetrahidrokanabinol'a (THC'ye) bağlı olduğu 1960'larda gösterilmiştir. THC'nin, alkol gibi ileri derecede lipofilik bir molekül olması, nedeniyle, sayılan psikotropik etkilerinin nöron membram üzerindeki fiziksel non-spesifik etkisine (membranın akışkanlığını ve permeabilitesini değiştirme gibi) bağlı olduğu sanılmıştır. 1988'den itibaren THC'nin psikotrop etkilerini belirli nöronların membram üzerinde yerleşmiş özgül yüksek afiniteli bir reseptör aracılığı ile yaptığı kanıtlanmıştır (Devane ve diğ., 1988). Bu reseptöre **kanabinoid (CB) reseptörü** adı verilmiştir. Daha sonra beyinde ve periferde en az iki farklı CB reseptörü olduğu kanıtlanmıştır (Pertwee, 1999); bunlara **CB_1 ve CB_2 reseptörler** adı verilmiştir. Ayrıca CB_3 tipi reseptörlerin varlığını gösteren veriler elde edilmiştir. CB_1 reseptörler, SSS ve periferdeki nöronların membranı üzerine yerleşmiş, 7 transmembranal segmentli, G proteinleri ile kenetlenen proteinlerdir. Sinyal transdükleme mekanizmaları aydınlatılmıştır. Reseptörlerin geni belirlenmiş ve klonlanmıştır. CB_2 reseptörler lenfoid dokular dahil immün sistem hücrelerinin membranı içinde yerleşmiş, yapıca CB_1 reseptörlerine benzeyen ve G proteinleri ile kenetlenen reseptörlerdir.

Beyinde kannabinoid reseptörlerinin varlığının kanıtlanması bunların sadece esrar ve onun etkin maddesi THC'nin etkisinin oluşmasına aracılık etsin diye "yaratılmış" proteinler olamayacağını ve SSS'deki sinapslarda bu reseptörlerin endojen ligandları olan özgül nöromediyatörlerin bulunması gerektiğini düşündürmüştür. 1992 yılından

itibaren kanabinoid reseptörlerinin endojen ligandları beyinden izole edilmiş ve moleküler yapıları aydınlatılmıştır (Devane ve diğ., 1992)

Şimdiye kadar elde edilen deneysel veriler, THC ve diğer kannabinoid ilaçların davranışsal ve nörokimyasal etkilerinin, keyif verici (pozitif pekiştirici, bkz. 65. konu) etkileri dahil, nöronların CB_1 reseptörleri aracılığı ile oluştuğunu göstermektedir. CB_1 reseptörler G_i proteini aracılığı ile adenilat siklazı inhibe eder. THC, endojen kanabinoidler ve sentetik CB_1 reseptör agonistleri, bu reseptörler aracılığı nöronları genellikle inhibe ederler. CB_1 reseptör beyinde en fazla bazal gangliyonlar ve hipokampus dahil limbik sistemde bulunur. Serebral korteks ve serebellumda da oldukça yaygın olarak bulunur. Beyin sapındaki nöronlarda seyrek olarak bulunur; bu durum kanabinoidlerin ve esrarın kardiyovasküler ve solunum sistemlerinin santral kontrolu üzerinde pek etkili olmaması ve aşırı dozda bu sistemlere pek dokunmaması ile bağdaşır. İlginç olarak CB_1 reseptörler kadın ve erkek üreme sistemlerindeki yapılarda da yerleşmiştir. CB_2 reseptörler hücresel düzeyde CB_1 ile aynı fonksiyonel karakteristikleri gösterirler. CB_2 reseptörlerin amino asid ardışımı CB_1'lerle yaklaşık %44 oranında homoloji gösterir. Santral sinir sistemi ve perifer-deki nöronlarda CB_2 reseptörler eksprese edilmemektedir. Yoğun olarak T hücrelerinde eksprese edilirler, dalak ve lenf düğümü gibi lenfositlerden zengin yapılarda ve mast hücrelerinde fazla bulunurlar. İmmün sistemin düzenlenmesinde katkılarının olduğu sanılmaktadır. Karaciğer, akciğerler ve böbreklerde CB_1 reseptörlerle birlikte bulunurlar.

Beyinde ve diğer dokularda CB reseptörlerine yüksek afiniteli bir şekilde seçici olarak bağlanan ve onlar üzerinden biyolojik etkiler oluşturan endojen kanabinoidlere tek bir adla **endokanabinoidler** ("endocannabinoids") adı verilir. Esrarın etkin maddesi olan THC vücuttaki farmakolojik etkilerini CB reseptörler üzerinde endokanabinoid maddelerin etkisini taklit etmek suretiyle oluşturur. THC'nin CB_2 reseptörler üzerindeki etkinliği CB_1 reseptörler üzerindekine göre daha az güçlüdür. Endokanabinoidler CB reseptörler üzerinde THC'nin yaptığı gibi agonist veya parsiyel agonist etki yaparlar (reseptörleri aktive ederler). CB_1 reseptörler üzerinde selektif agonistik etki yapan sentetik maddeler geliştirilmiştir; WIN 55,212-2 ve CP55,940 kod adlarıyla tanınan maddeler bunların en fazla incelenenleridir. THC ile adı geçen iki sentetik agonistin ve endokanabinoidlerin SSS ile ilgili farmakolojik etkileri sentetik bir madde olan SR 141716A adlı selektif CB_1 reseptör antagonisti tarafından tamamiyle bloke edilir.

Endokanabinoidler, prostanoidler denilen otakoid maddelerin (lokal hormonların) öncülü (prekürsörü) olan 20 karbonlu bir yağ asidi olan araşidonik asidden ve benzerlerinden vücutta türetilen (bkz. 89. Konu) çoklu-doymamış ("polyunsaturated") yağ asidi niteliğindeki maddelerdir. İlk bulunan endokanabinoid olan **anandamid** (N-araşidoniletanolamin) 1992'de domuz beyninden izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Fazla lipofilik bir madde olup nöron membranım kolayca aşar. Fare ve sıçanlarda yapılan çeşitli davranışsal testler dahil deneysel çalışmalarda THC'nin ve sentetik kanabinoidlerin farmakolojik etkilerinin (kanabinimimetik etkiler) pek çoğunu aynen meydana getirirler. Sıçan ve farelerde yapılan davranışsal testlerde THC'nin etkileri anandamidin metabolizma bakımından stabil analogu olan metanandamidinki ve sentetik agonistlerinki ile "genelleştirilir" (deyim için bkz. 65. Konu). Başka bir deyişle bu maddelerin etkisi, THC'nin etkisi gibi duyumsanır; bunun kanıtı belirli bir davranışsal testte THC injekte edildiği zaman belirli bir yanıt vermek (örneğin belirli bir pedale basmak) üzere eğitilmiş maymun veya sıçan ya da farenin, söz konusu maddeler injekte edildiğinde de THC injekte edilmiş gibi yanıt vermesidir. Bu yanıtlar hayvana önceden CB_1 reseptör antagonisti SR 141716A maddesi verildiğinde bozulur. Ayrıca birçok deneysel çalışmada endokanabinoidlerin ve sentetik agonistlerin THC ile çapraz-tolerans ilişkisi gösterdiği bulunmuştur. THC CB_2 reseptörler üzerinde zayıf agonistik etki yapar. Anandamidden sonra, anandamide benzer yapıda çok sayıda endokanabinoidin beyinde varlığı gösterilmiştir. Bunlar arasında 2-araşidonoyl-gliserol, 2-araşidonil-gliseril-eter (noladin eter), dokozatetraenil etanolamid, homogama-linoeniletanolamid, virodamin, N-arasidonil-dopamin ve oleamid bulunur. Bu maddeler **doymamış yağ asidinden türeyen etanolamidler** adı verilen bir endojen etkin madde sınıfı oluştururlar. Ayrıca CB_2 reseptörlerin endojen ligandı olduğu sanılan palmitoyl-etanolamid tanımlanmıştır. Bu maddenin, kültür yapılmış mast hücrelerinde bu hücrelerin IgE tarafından aktivasyonunu ve içlerindeki lokal hormonları salıvermelerini önlediği bulunmuştur. Anandamid ve diğer endokanabinoidler dışardan deneme amacıyla uygulandıklarında vücutta THC ve sentetik agonistlere göre daha çabuk yıkılırlar ve etkileri kısa sürer.

Nöronların endokanabinoid nöromediyatörleri ve CB_1 reseptörleri, bu nöromediyatörlerin geri-alımını yapan membran transportörü (transportör protein izole edilmiştir) ve endokanabinoidlerin yıkımını yapan (anandamidi hızla yıkıp inaktive eden yağ asidi amid hidrolaz/YAAH, "fatty acid amide hydrolase, FAAH) enziminden oluşan **beyin endokanabinoid sistemi, diğer adıyla kanabinoiderjik sistem,** başta bazal gangliyonlar ve limbik sistem olmak üzere beyinde yaygın bir yerleşim gösterir. Endokanabinoid sentez edip depolayan nöronlar, stimüle edildiklerinde sinaps aralığına endokanabinoid salıverirler. Bu sistemle beynin dopaminerjik, opioiderjik, glutamerjik, GABAerjik ve kolinerjik sistemleri arasında oldukça yoğun bir etkileşme vardır.

Sözü edilen sistem esrarın ve onun etkin maddesi THC'nin farmakolojik etkilerinin ve yaptığı bağımlılığın anatomik alt-yapısını teşkil eder. Esrarın farmakolojik etkilerine ve bağımlılıkla ilgili özelliklerine 65. Konuda değinilmiştir.

Endokanabinoidler beyinde nörotransmiter değil, **nöromodülatör işlevi yaparlar.** Kendileri genellikle postsi-

naptik nöronda üretilirler ve CB_1 reseptörler presinaptik uçlarda yerleşmişlerdir. Presinaptik uçtan salıverilen asıl nörotransmiter postsinaptik nöron üzerinde kendi reseptörlerini aktive ettiği zaman endokanabinoidler sinaps aralığına bu nöronlardan salıverilir ve retrograd (geriye dönük) bir şekilde presinaptik uçtaki CB_1 reseptörleri aktive ederek bu uçtaki Ca^{2+} kanallarını kapamak suretiyle nörotransmiter salıverilmesini modüle ederler (çoğu zaman azaltırlar). Salıverilen endokanabinoid nöromodülatörün sinaptik etkisinin sona erdirilmesi yukarıda belirtildiği gibi enzimatik yıkılma ve geri-alım (re-uptake) suretiyle olur.

Kannabinoiderjik sistem, **en fazla limbik bölgelerde ve bazal gangliyonlarda** yerleşmişlerdir. Bu yerleşime paralel olarak **bellek, öğrenme, diğer kognitif işlevlerin, duygudurumun ve motor koordinasyonun kontrolunda** rol oynarlar. Kanabinoidlerin **aversif anıların** (insanda hoşa gitmeyen veya anımsanması sıkıntı veya korku yaratan anılara eşdeğer) sönmesinde rol oynadıklar deney hayvanlarında gösterilmiştir. THC ve diğer kanabinoid maddelerin **keyif verici (pozitif pekiştirici) etkisinin**, mezensofalonda ventral tegmental alandaki (VTA), mezokortikolimbik projeksiyon gösteren dopaminerjik nöronların bu maddeler tarafından aktive edilmesi sonucu, **limbik sistemde nukleus accumbens'teki (kabuk kısmındaki) akson uçlarında dopamin salıverilmesinin artması** ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. VTA'daki sözü edilen nöronları dolaylı olarak uyarırlar. Şöyle ki bu bölgede dopaminerjik nöronlar üzerinde tonik inhibitör etkinlik gösteren non-dopaminerjik nöronlar üzerinde yerleşmiş CB_1 reseptörler aracılığı ile inhibisyon yaparlar. Bu mekanizma opioid ilaçların VTA'da dopaminerjik nöronlar üzerinde yaptığı benzer etkiye uyar. Mezokortikolimbik dopaminerjik sistemi etkileme ve pozitif pekiştirici etki (dolayısıyla bağımlılık oluşturma) bakımından kanabinoiderjik sistem ve opioiderjik sistem arasında yakın bir etkileşme vardır. Bir sistemle ilgili reseptörleri antagonize eden bir ilaç (örneğin epioidler için nalokson ve kanabinoidler için SR 141716A), diğerinin pozitif pekiştirici etkisini ve onun altında yatan sözü edilen nörokimyasal etkiyi azaltır.

Endokanabinoidler CB_1 reseptörler aracılığıyla **ağrı yolaklarının kontrolunda** ve **otonom sinir sisteminin kontrolunda** da rol oynarlar. Antinosiseptif (analjezik) etki yaparlar. Bu etki kısmen spinal düzeydedir.

Purinerjik nöromodülatör sistem

Santral sinir sisteminde üç sınıf purinerjik reseptör ayırt edilmiştir: Bunlar P1 (adenozin) reseptörleri, P2X purinerjik reseptörler ve P2Y purinerjik reseptörlerdir. P2X'ler iyon kanalı içeren iyonotropik tipte reseptörler ve P2Y'ler çeşitli tipte G proteinleri ile kenetlenen metabotropik reseptörlerdir.

SSS'de bir purin bazı olan adenozin'in nöronlar üzerinde yaptığı depresan etkiye aracılık eden ektoselüler adenozin reseptörleri, hipokampusta A_1 tipi reseptörler ve serebral kortekste A_2 veya başka tip reseptörlerdir. A_2 reseptörlerin A_{2A} ve A_{2B} alt-tipleri vardır. A_1 reseptörlerin aktivasyonu ile adenilat siklaz inhibe, A_2'lerin aktivasyonu ile ise stimüle edilir. Nöron membranında Ca^{2+} kanalları ile kenetli A_3 tipi adenozin reseptörleri de vardır. Adenozin ve analogları nöronlara Ca^{2+} girişini inhibe ederler. Adenozin böylece çeşitli nörotransmiterlerin sinir uçlarından salıverilmesini inhibe eder; ayrıca postsinaptik membranın eksitatör nöromediyatörlere duyarlığını azaltır. Bu son etkide membranda potasyum konduktansını artırmasının da rol oynayabileceği gösterilmiştir. Adenozin'in hipokampus, serebral korteks ve serebeller kortekstekı sinapslarda önemli bir inhibitör nöromediyatör olması olasıdır. Sinapslarda adenozin düzeyinin ve etkinliğinin düzenlenmesinde **adenozin geri-alımı** (re-uptake'i) önemli rol oynar. Adenozin geri-alım inhibitörlerinin ve adenozini yıkan adenozin deaminaz'ı inhibe eden maddelerin **antikonvülsan** ve **anksiyolitik etki potansiyeli vardır.**

Uyku olayında, solunum ve kan basıncı gibi otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde, anksiyolitik etkinlikte ve hipokampus düzeyindeki antikonvülsif etkinlikte ve eksitotoksinlerin nörotoksik etkinliğinin azaltılmasında ve analjezik etkinlikte, **purinerjik nöromodülatör sisteminin fonksiyonel önemi** olduğunu gösteren kanıtlar farmakolojik testler ile elde edilmiştir. **Kafein ve teofilin'in** konvulsiyon yapıcı etkinliklerinin nöronal A_1 reseptörleri bloke etmelerine bağlı olduğu ve benzodiazepinlerin, barbitüratların ve karbamazepin'in sedatif ve antikonvülsif etkinliğine kısmen adenozin'in aracılık ettiği varsayım olarak ileri sürülmüştür. SSS'de purinerjik sinir uçlarının histokimyasal yöntemlerle şimdiye kadar ayırt edilememesi bu önemli nöroaktif endojen maddenin bir nörotransmiter olması konusunda şüphe uyandırır (bkz. 9. Baskı 1. Cilt s. 763).

P2X reseptörlerin $P2X_1$'den $P2X_7$'ye kadar numaralanmış 7 tipi ve **P2Y reseptörlerin** $P2Y_1$, $P2Y_2$, $P2Y_4$, $P2Y_6$, $P2Y_{11}$, $P2Y_{12}$, $P2Y_{13}$ ve $P2Y_{14}$ olmak üzere 8 tipi vardır. Bunlar halen fazla incelenmemiştir. SSS dışında periferik dokularda ve kan hücrelerinde de bulunurlar.

SSS'nin nitrerjik sistemi

Nitrik oksid sentaz'ın (NOS'un) damar endotel hücrelerinde, monosit/makrofajlarda ve sinir sisteminde nöronlar ve glia hücrelerinde bulunan çeşitli izozimleri vardır. Bu hücrelerde NOS, L–argininden nitrik oksid (NO) oluşmasını katalize eder. Endotelial NO'dan 88. Konuda ve immün sistemle ilgili NO'dan 66. Konuda söz edilmiştir. Ayrıca periferik sinir sisteminin nitrerjik bölümüne 70. Konuda değinilmiştir.

NOS'un boyanmasına olanak veren **NADH diaforaz boyama tekniği** ile, nöral NOS'un (nNOS'un) santral sinir sistemindeki dağılımı incelenmiştir. Beynin incelenen bütün bölgelerinde presinaptik uçlarda ve postsinaptik nöronlarda nNOS'un var olduğu ve aşırımın modülasyonuna katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur. Depolarizasyon sırasında voltaja–bağımlı kalsiyum kanallarının açılması veya reseptörle kenetli katyon kanallarının reseptörün agonisti olan maddeler (glutamat ve aspartat gibi) tarafından açılması sonucu **nöronlara Ca^{2+} girişinin artması, Ca^{2+}'a duyarlı yapısal (konstitütif) bir enzim olan**

nNOS'u aktive eder ve NO sentezini artırır. NO, klasik nöromediyatörlerden farklı olarak nöronlarda **veziküller içinde depo edilmez,** üretilen NO hemen nöron dışına salıverilir ve lipofilik olması nedeniyle salıverildiği hücrenin çevresinde görece geniş bir alana yayılır; hücre ve sinir uçlarının içine kolaylıkla sokulur. Hedef hücrelerde solübl guanilat siklaz/sGMP sistemini aktive ederek etki oluşturur. Serebral korteksteki bütün nöronların bu transdükleme sistemi aracılığı ile NO'ya yanıt verebildiği gösterilmiştir. Hipokampusta **glutamatın NMDA reseptörlerini aktive etmesi** sonucu nöronlardan salıverilen NO, hipokampus nöronlarında NMDA reseptörleri tarafından tetiklenen **uzun süreli potansiyalizasyonu (LTP, long–term potentiation) güçlendirir.** NOS inhibitörü L–NAME maddesi LTP'yi kısmen inhibe eder. **NO'nun etkisi bifaziktir;** şöyle ki glutamerjik uçları etkileyerek bazı durumlarda glutamat salıverilmesini azaltabilir ve LTP üzerinde negatif etki de yapabilir. NO'nun LTP üzerindeki etkisi, periferde sempatik gangliyonlarda aşırımı ve postsnaptik aksiyon potansiyelini potansiyalize etmesine benzer.

NMDA reseptörlerinin aktivasyonu sonucu NO salıverilmesinin artması fizyolojik düzeyde bellek ve öğrenme performansını artırır. Aşırı glutamat salıverilmesi sonucu meydana gelen **aşırı NO salıverilmesi** ise glutamatın geç nörotoksik etkisini, nöron hasarını ve nöron ölümünü arttırır. NO'nun omurilik arka boynuzunda ağrılı impulsların aşırımını modüle ettiği (potansiyalize ettiği) bulunmuştur. Bu bölgede **NO birikmesi hiperaljeziye neden olur.** Bir varsayıma göre morfin ve diğer opioid ilaçların bir süre verilmesi, arka boynuzda NO sentezinde adaptif artma yapar ve bu olay **opioid ilaçlara karşı tolerans ve fiziksel bağımlılık gelişmesinde rol oynayan mekanizmalardan birini oluşturur.** NOS inhibitörü ilaçların opioid ve alkol yoksunluk belirtilerini inhibe ettiği ve bu etkilerini indirekt olarak glutamat salıverilmesini ve NMDA reseptör aktivasyonunu bloke ederek oluşturdukları ileri sürülmüştür (Uzbay ve Oglesby, 2001). NO'nun diğer bir santral etkisi, beyin **kan akımının lokal düzenlenmesidir;** örneğin glutamatın yaptığı nöron stimülasyonu sonucu salıverilen NO çevredeki damarları genişletir ve stimüle edilen ve böylece metabolizması hızlanan nöronlara daha fazla kan gelmesini sağlayabilir. Son incelemeler beyin nöronları içinde endoteliyal NOS'un da bulunduğunu göstermiştir.

NO'nun beyinde **nöroendokrin fonksiyonun düzenlenmesinde** de rolü vardır (bkz. 9. Baskı 1. Cilt s.763).

Beyinde bazı nöronlarda hem oksijenaz enzimi aracılığı ile NO gibi gaz bir nöromodülatör olan **karbon monoksid** (CO)'nun da sentez edildiği ve NO gibi nöronda guanilat siklazı aktive etmek suretiyle inhibisyon yaptığı bulunmuştur.

SSS'nin nörosteroid sistemi

1980'lerde beyinde belirli steroid hormon öncüllerinin (prekürsörlerinin) ve metabolitlerinin, **esas olarak oligodendrosit türü glia hücreleri tarafından** ve ufak ölçüde olmak üzere nöronlar tarafından kolesterolden sentez edilip salıverildikleri bulunmuştur. Bunlara **nörosteroidler** denilir. İlk bulunan nörosteroidler pregnenolon ve dehidroepiandrosteron ve bunların sülfat konjügatlarıdır. Daha sonra projesterondan türeyen **allopregnanolon** ve deoksikortikosterondan türeyen **allotetrahidrokortikosteron (THCS)** bulunmuştur. Aynı zamanda SSS'de bazı yerlerdeki nöronların (hipokampus ve hipotalamus gibi), mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerinden zengin olduğu saptanmıştır. Beyinde sentez edilip çevreye salıverilen nörosteroidlerin sinaptik aşırımı ve postsnaptik yanıtları modüle ettikleri biyokimyasal, elektrofizyolojik ve davranışsal incelemelerle ortaya konulmuştur.

Nörosteroidler, nöronları, **nöron membranı üzerine yerleşmiş** ve G proteinleri aracılığı ile iyon kanallarına kenetlenmiş olan reseptörler aracılığı ile veya $GABA_A$ reseptörleri veya NMDA reseptörleri gibi reseptör–iyon kanalı kompleksi üzerindeki bağlanma yerlerini aktive etmek suretiyle etkilerler. Nörosteroidler, **hipokampus nöronlarında,** pertusis toksinine–duyarlı bir G proteini ile kenetli steroid reseptörleri aracılığı ile **hücreye Ca^{2+} girişini inhibe edebilirler.** Öte yandan glutamerjik sinir uçlarından glutamat salıverilmesini presinaptik etkileri ile modüle ederler; ayrıca postsinaptik NMDA reseptörünü modüle ederek nöronlar içine Ca^{2+} girişini artırırlar. Buna bağlı olarak nörosteroidlerin, deney hayvanlarında NMDA maddesinin konvülsiyon yapıcı etkisini güçlendirdikleri bulunmuştur. **$GABA_A$ reseptörü–klorür kanalı kompleksi ve glisin reseptörü–klorür kanalı kompleksi üzerindeki steroid bağlanma yerlerinin** belirli bazı nörosteroidler tarafından aktivasyonu, **GABAerjik ve glisinerjik inhibitör etkinliği artırarak sedasyon, antiepileptik ve anksiyolitik etkinlik** meydana getirir. Ayrıca kognitif performansta rol oynarlar. Bu sistem üzerinden **genel anestezik etki yapan steroid yapılı ilaçlar** katı genel anestezik olarak denenmişler, fakat yerleşmiş diğer ilaçlara üstün bulunmamışlardır.

Nörosteroidlerin nöron membranı üzerindeki bağlanma yerleri veya reseptörler aracılığı ile oluşturdukları ve çabuk gelişen bütün bu etkilerine non-genomik etkiler denilir. Nörosteroidler, nöronlar üzerinde sitoplazmik ve nükleer steroid tipi reseptörler aracılığı ile (bkz. 76. Konu Şekil 76.10) etki yapmaları olasıdır ve daha yavaş gelişen genomik etkiler bakımından yukardaki etkiler kadar incelenmemişlerdir.

SSS ve nörotrofinler*

Nörotrofinler: Omurgalıların santral sinir sisteminde gerek gelişme, gerekse daha sonraki yaşam dönemlerinde nöronların gelişmesinde, farklılaşmasında ve sağkalımında aracılık eden, ayrıca sinaptik aşırımda ve plastisitede de rol oynayan **nörotrofik faktörlerin** en önemlileri **nörotrofinlerdir.** Santral sinir siteminin ontogenezi sırasında bir grup nöronun programlı şekilde ortadan kaldırılması (apoptosis)

* Bu kısım Esat Eşkazan'ın katkısıyla hazırlanmıştır.

ve belli nöronların yaşamda kalmaları gibi süreçlerde nörotrofik faktörlerin önemli rolleri bulunmaktadır.

Farklı nöronların değişik gelişme evrelerinde farklı nörotrofinlerin etkisine maruz kaldıkları gösterilmiştir. İnsanda ve diğer memelilerde bulunmuş nörotrofinlerin başlıcaları: sinir büyüme faktörü (NGF, nerve growth factor), **beyin kökenli nörotrofik faktör** (BDNF, brain-derived neurotrophic factor), **nörotrofin-3** (NT-3), **nörotrofin-4/5** (NT-4/5)'tir. Ayrıca, bazı balıklarda nörotrofin-6 (NT-6) ve nörotrofin-7 (NT-7) olarak adlandırılan nörotrofinler de gösterilmiştir. Nörotrofinlerden başka, belli nörotrofik faktör işlevleri yüklenmiş bir dizi polipeptid ve protein ailesi daha bulunmuştur.. NGF, BDNF, NT-3 ve NT-3/4 nörotrofmleri insan ve diğer memeli merkez sinir sisteminde başta frontal korteks, limbik sistem (hipokampus ve amigdala) ve subkortikal çekirdeklerin nöronlar olmak üzere yaygın bulunurlar; ayrıca, glia hücrelerinde ve periferik nöronlarda da gösterilmişlerdir. Bunların tümü, % 50 kadarı aynı olmak üzere, 120 dolayında amino asid residüsüne sahip, **homodimerik bir yapıda ve küçük boyutlu proteinler**dir. Bu nörotrofin ailesinin olgun bireylerinin her biri, **prekürsörlerinden** (pro-nörotrofinlerden) , proteazların kontrolünde ayrılarak oluşturulurlar ve presinaptik uçlarda depo veziküllerine yerleştirilirler. Özellikle BDNF ve NT-3, beyinde ilgili nöronlardan aktiviteye bağımlı olarak sinaptik aralığa salgılanırlar. Erişkin sinir sisteminde BDNF'nin daha çok sinaptik plastisite ve NGF'nin ise hücrenin sağkalımı yönünde işlevi olduğu ileri sürülmüştür. Bu görüş, NT3 ve NT4/5 işlevlerinin sinir sisteminin erken gelişme dönemlerinde hücrelerin proliferasyon, migrasyon ve farklılaşma aşamalarında belirgin olduğu, oysa BDNF ve NGF'nin, sinir uzantılarının (nöritlerin) büyümesi ve sinaptik bağlantı kalıplarına yerleşmesi gibi, gelişmenin geç evrelerinde rol aldıkları varsayımı ile uyumlu bulunmaktadır (Perez-Polo , 2010).

Nörotrofin reseptörleri. Nörotrofinlere ait hedef hücrelerin membranında yerleşik yapı ve etkinlik özelliği bakımlarından farklı **iki grup reseptör** bulunmuştur. Bunlardan ilki, **$p75^{NTR}$** (75-kDa ağırlığında pan-nörotrofin) reseptörüdür. İkinci grupta tirozin kinaz (ya da tropomiyozin ile ilişkili kinazlar, (tropomyosin-related kinases) A, B ve C (sırasıyla **TrkA, TrkB, TrkC** reseptörleri) yer almaktadır. Transmembranal yerleşimli bir glikoprotein olan $p75^{NTR}$ reseptörü, tümör nekroz faktörü reseptör üst ailesi içinde yer alır. Bütün nörotrofinler, diğer reseptörlerine göre daha düşük afinite ile de olsa, bu reseptöre bağlanabilmektedir. $p75^{NTR}$ aktivasyonu, birlikte aktive olabilecek diğer Trk tipi nörotrofin reseptörlerine bağlı olarak, ilgili nöron ve glia hücrelerinin ölümüne (apoptoza) ya da sağkalımına yol açabilmektedir. Pro-nörotrofinler, olgun nörotrofinlerden daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Yeni bulunmuş bir nörotrofin reseptörü olan sortilin proteini (~95 kDa) ile kompleks oluşturmuş $p75^{NTR}$ reseptörüne pro-nörotrofinlerin bağlanması, pro-apoptotik signal oluşturarak nöronal hücrenin ölümüne yol açar (Nykjaer ve diğ., 2010). İkinci grubu oluşturan 3 nörotrofin reseptörü (TrkA, TrkB, TrkC) tirozin kinaz reseptör ailesi içinde yer alırlar ve tropomiyozin reseptör kinaz ile homolog bir amino asid ardışımına sahiptirler. Tirozin kinaz reseptörlerinden TrkA'ya öncelikli olarak NGF nörotrofini, Trk B'ye öncelikli olarak BDNF ve NT-4/5 nörotrofinleri bağlanmaktadır. NT-3 nörotrofini ise, seçimli olarak daha çok TrkC reseptörüne bağlanır.

Sinir sisteminde en yaygın dağılmış nörotrofin reseptörleri BDNF ve NT-3 reseptörleridir; TrkA reseptörlerinin dağılımı daha sınırlıdır. Nörotrofin reseptörlerinin sinapslarda hem post-sinaptik hem de pre-sinaptik yerleşebildiği gösterilmiştir. Buna göre, sinaptik aralığa çıkan nörotrofinler hem postsinaptik hem presinaptik olayları etkilerler.

NGF, BDNF, NT-3 ve NT-3/4 nörotrofinlerinden birinin uygun reseptörüne bağlanması: (i) Ras/MAP (rat sarcoma/mitogen-activated protein) kinaz yolağı, (ii) fosfoinositid-3-kinaz (Pİ3K) yolağı ve (iii) fosfolipaz C-γ1 (PLC-γ1) yolağını aktive eder.

Ras/MAP yolağında kinaz aktivasyon aşamaları basitçe: Ras→Raf→MEK→MAPK şeklindedir ve oluşan MAPK, nükleusa translokasyonu sonrası transkripsiyon faktörlerini tetikler ve sonuçta sinir hücresinin farklılaşmasını sağlar. Hem Ras hem de Gab1 tarafından aktive edilebilen **Pİ3-K** yolağı, sonuçta p70 ribosomal protein S6 kinaz (p70S6K) üzerinden nükleusa yansımakta ve nöronun sağkalım ve büyüme süreçlerinde rol almaktadır. **PLC-γ1**'in aktivasyonu, hem sitoplazmik Ca^{2+} salıverilmesini tetikleyerek hem de protein kinaz C (PKC) aktivasyon yolağı üzerinden sinaptik plastisitenin gerçekleşmesinde etkilidir (Skaper,2008).

Retrograd nörotrofin salgılanması. Merkez sinir sisteminde bazı aksonların sonlandığı hedef nöronların dendritlerinden veya deri, kas ve salgı bezleri gibi yapılardan da nörotrofinlerin salgılanabildiği ve presinaptik aksonların uçlarına alınabildiği ileri sürülmüştür. Hedef-kökenli (target-derived) olarak nitelenen bu salgılanma sonucu açığa çıkan nörotrofinler, kaynaklandıkları dokuları inerve eden akson uçlarındaki presinaptik Trk reseptörlerine bağlanıp, bir kompleks şeklinde endositoza uğrarlar ve sitoplazma içine girerek akson boyunca **retrograd aksonal akımla** geriye nöron gövdesine (somasına) taşınırlar. Nöronun gövdesine varan bu kompleksin onun sağkalımını ve farklılaşmasını desteklediği, aksonal ve dendritik büyüme ve sinaptojenez süreçlerinde rol alabildiği düşünülmektedir (Lessmann ve diğ., 2003; Zweifel ve diğ., 2005).

Bazı klinik tablolarda nörotrofinlerin rolü: Son zamanlarda yapılan araştırmalar, nörotrofinlerin ve özellikle BDNF'nin Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) başta olmak üzere bazı santral sinir sistemi hastalıklarının ve özellikle de depresyonun klinik seyrindeki rolünü göstermiştir (depresyon ve BDNF için bkz. 63. Konu).

55. Konu

GENEL ANESTEZİNİN FARMAKOLOJİK YÖNÜ VE GENEL ANESTEZİKLER

Giriş • Genel Anestezinin Dört Ana Amacı • Genel anesteziklerin dozu ve etki güçleri • Genel anestezinin dönemleri • Genel Anesteziklerin Etki Mekanizmaları • 1. İnhalasyon Anestezikleri • İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakokinetiği • Gazların Akciğerden Absorpsiyonu • Anestezik İlaçların Vücutta Dağılımı • Akciğerlerden İtrah • Biyotransformasyon ve Toksisite ile İlişkisi • Böbreklerden İtrah • Halotan • Azot Protoksid (N_2O) • Enfluran • İzofluran • Desfluran • Sevofluran • İnhalasyon Genel Anesteziklerininin Periferik Etkileri • 2. Katı (İntravenöz) Genel Anestezikler • Tiopental • Midazolam • Ketamin • Propofol • Etomidat • Güçlü ve Kısa Etkili Opioidler • Fentanil, Sufentanil ve Alfentanil • 3. Özel Kombinasyon Anestezileri • Dengeli Anestezi • Nörolept Analjezi ve Nörolopt Anestezi • Genel Anesteziye Yardımcı Medikasyon • Müstahzar Örnekleri •

Anestezi sözcük anlamıyla duyumsama yokluğu demektir. **Genel anestezi,** duyumsama fonksiyonunun veya farkındalığın ("awareness") bütün duyu şekillerini içine almak üzere tüm olarak ortadan kalkmasını ifade eder ve bilinç kaybı ile birliktedir. Bu durumda bütün dış uyarılara yanıt verme ve onları algılama geçici olarak durmuştur. Genel anestezi yapmak için kullanılan ilaçlar (genel anestezikler) bu davranışsal durumu **geri-dönüşlü** (reversibl) **olarak** meydana getirirler. Aslında genel anestezi, ilaçların yeterli dozuna verilen ve niceliği (derinliği) kolayca ölçülemeyen karmaşık bir yanıttır. Karmaşıklığı, bu durumun birçok komponentlerin kombinasyonundan oluşmasından ileri gelir. Genel anestezik ilaçların çoğu, bu komponent (öğe) yanıtların hepsini meydana getirir. Bir kısmı bir ikisini oluşturmaz; örneğin tiopental bilinç kaybı ve amnezi yaptığı halde, normal durumda ağrılı olan uyarılara yanıtı kaldırmaz ve bu anlamda analjezi oluşturmaz.

Genel anestezinin komponentleri şunlardır: **(i)** Bilinç kaybı ve ağrı duyumsamama (analjezi), **(ii)** Cerrahi insizyon gibi maksimal şiddetteki "zararlı" uyarılara en ufak bir kıpırdama şeklinde bile hareket yanıtı vermeme (hareketsizlik/immobilite), **(iii)** Amnezi (genel anestezi sırasında ve sonrasında olanları anımsayamama), **(iv)** Otonom sinir sistemi yanıtlarının ve diğer cerrahi stres yanıtlarının azalması veya kaybolması. Bütün bu etki öğelerinin oluşması sonucu genel anestezi, hastada cerrahi girişimi, kolayca gerçekleştirilebilecek duruma getirir. Bu nedenle sayılan komponentler genel anestezinin aynı zamanda amacını oluşturur. Bu öğe etkilerden bazıları birbiriyle içiçelik gösterir ve ayırt edilmeleri olanaksızdır; örneğin "amnezi ve bilinç kaybı", "amnezi ya da bilinç kaybı ve analjezi" gibi. Alman tıp ve biyoloji dilinde genel anestezi deyimi yerine **narkoz** deyimi kullanılır; bu şekildeki adlandırmaya ülkemizde bazı çevrelerde rastlanmaktadır. Artık narkoz, aşağıda belirtildiği gibi özel bir anlamda kullanılmaktadır.

Cerrahi yöntemlerle tedavinin gelişmesinde en önemli rolü oynayan genel anestezi yönteminin uygulanması, ilk kez 1846'da Boston (A.B.D.)'de eter kullanılarak yapılmıştır. Geçen yüzyılın sonundan önce kloroform ve azot protoksid uygulamaya girmiştir. Ancak modern genel anestezi uygulaması 1930'larda tiopental'in ve 1940'larda kas gevşetici ilaçların genel anestezik ilaca yardımcı olarak kullanılmaya başlanılması ile yaklaşık son 60 yıl içinde gerçekleştirilmiştir.

Genel anestezi yapmak için insanda kullanılan ilaçların çoğu, uçucu sıvı veya gaz halinde bulunan maddelerdir; geri kalan kısmı katı maddelerdir. İlk gruptakiler inhalasyon yoluyla uygulandıklarından genellikle **inhalasyon anestezikleri** başlığı altında toplanırlar. **Katı genel anestezikler** ise intravenöz yoldan verilir. Bunlara **intravenöz anestezikler** adı da verilir.

Genel anestezinin dört ana amacı

Klinikte genel anestezi, esas itibariyle cerrahi girişimin, hastayı en az rahatsız edecek ve cerrah için en sıkıntısız şekilde yapılmasını mümkün kılmak için uygulanır. Genel anestezi ile elde edilmesi öngörülen **dört ana amaç vardır: 1. Analjezi:** Genel anestezikler analjeziyi esas itibariyle bilinç kaybı ile birlikte meydana getirirler. Bununla beraber, anesteziye başlanıldığı ilk anda, bilinç kaybı olmadan analjezik etki gelişir; fakat bunun pratik bakımdan fazla bir önemi yoktur. **2. Narkoz hali:** Narkoz hali sedasyondan bilinç kaybına kadar artan derinlikte ve yaygın santral sinir sistemi depresyonunu ifade eder. Anestezi sırasında bilinç kaybı yapacak bir derecede narkoz oluşturulur. **3. Çizgili kasların gevşemesi:** Çizgili kasların gevşemiş olmasının, somatomotor reflekslere neden olmaksızın insizyon yapabilmek ve başta karın olmak üzere vücudun çeşitli kısımlarında yapılan cerrahi girişimler sırasında cerrahın çalışmasını kolaylaştırmak bakımından önemi açıktır. Genel anestezikler çizgili kas gevşemesini, kural olarak, omuriliği etkilemeye başladıkları görece yüksek konsantrasyonları ile oluştururlar. Bu konsantrasyon yüksekliğinin yapacağı yan tesirler gözönüne alınarak, genel anestezi sırasında **nöromüsküler bloke edici ilaçlar** kullanılmak suretiyle, çizgili kas gevşemesi için yüksek konsantrasyonda genel anestezik ilaç uygulanması zorunluluğu ortadan kaldırılmıştır. Genel anesteziklerin yaptığı çizgili kas gevşemesi, bu ilaçların nöromüsküler kavşaktaki etkisinden ziyade, omurilikteki ara nöronlar üzerine olan etkisi ile ilgilidir (santral kas gevşetici etki). Eter gibi bazı ilaçların nöromüsküler kavşak üzerinde de etkisi vardır. **4. Otonomik hiporefleksi veya arefleksi:** Cerrahi girişim sırasında cilt ve derin dokuların kesilme, sıkılma ve diğer şekillerde zedelenmesi veya ellenmesi; çizgili kaslarda (somatik) refleks hareketler yanında kalp, solunum yolları ve damarlar, endokrin sistem gibi çeşitli yapılarla ilgili otonomik sinir sisteminin aracılık ettiği otonomik reflekslerin uyarılması-

na da neden olur; böylece tehlikeli bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Genel anestezikler santral etkileriyle sadece somatik refleksleri değil, otonomik refleksleri de azaltırlar (hiporefleksi) veya ortadan kaldırırlar (arefleksi). Cerrahi stres yanıtını azaltırlar. **5. Amnezi:** Hastanın cerrahi girişime hazırlık (ameliyat odasına sevk, endotrakeal intübasyon gibi) ve cerrahi girişim ile ayılma (toparlanma) döneminde uğradığı ruhsal ve somatik travmayı sonradan anımsaması, bir posttravmatik ruhsal sendrom nedeni olabilir. Bundan dolayı genel anesteziye amnezinin eşlik etmesi önemlidir. Bu amaçla anestezinden önceki dönemde hastaya ayrıca benzodiazepinler gibi güçlü amnezi yapan ilaçlar verilebilir.

İyi bir genel anesteziğin özellikleri: İyi bir genel anestezik ilaç yukarıda öngörülen amaçları gerçekleştirebilmelidir. **Ayrıca aşağıdaki özelliklere** sahip olmalıdır: (i) Güvenlik aralığı geniş olmalıdır. Bu aralık ilacın vücutta, solunum ve dolaşım merkezini felceden minimum konsantrasyonu ile hastayı cerrahi anestezi basamağına sokan konsantrasyonu veya bunun bir göstergesi olan MAK (minimum alveoler konsantrasyon) arasındaki orana bakarak değerlendirilir. Bu özellikle birlikte ilacın **"organ toksisitesi"** de olmamalıdır (karaciğer, böbrek, kemik iliği vb. organlara olan toksik etkiler gibi). (ii) Hızlı ve olaysız bir indüksiyona (genel anestezinin başlatılmasına) olanak vermelidir. (iii) İlaç kesildikten sonra hastanın ayılması (toparlanması) da çabuk ve olaysız olmalıdır. Bu özelliklerin tümüne sahip ideal bir genel anestezik bulunmamıştır. Bu nedenle genel anestezi uygulamasında birden fazla genel anestezik ilaç **bir arada (kombine) kullanılır** ve ayrıca, diğer tür ilaçlar (narkotik analjezik, kas gevşetici vb. ilaçlar gibi) yardımcı olarak anesteziklerle birlikte ve/veya anesteziden önce (preanestezik medikasyon şeklinde) uygulanır.

Genel anesteziklerin etki gücü ve güvenlilik indeksi: İnhalasyon yolu ile genel anestezik ilaç verilmesi, kana sürekli olarak ve verme hızı ile orantılı bir şekilde ilaç geçmesini sağladığı için intravenöz infüzyona kısmen benzer. İnhale edilen ilacın alveollerden az bir kısmı absorbe olur ve kalan kısmı ekspirasyon havasında akciğerlerden atılır. Bu nedenle, inhale ettirilen miktara bakarak, standart yaklaşımla dozu veya doz veriş hızını belirlemek mümkün değildir. İnhalasyon anesteziklerinin **minimum alveoler konsantrasyon (MAK)** değerleri, onların **EC_{50} (yüzde elli etkin konsantrasyon)** değerlerini temsil eder. Bu değer aynı zamanda ED_{50} (yüzde elli etkin **doz**) değerinin göstergesi olarak kabul edilir. MAK, inhalasyonla uygulanan genel anesteziklerin **gravimetrik etki güçlerinin** ("potency") de göstergesidir; örneğin 1 MAK değeri 0.16 olan izofluran, MAK değeri 1.68 olan enflurana göre yaklaşık 10 kez daha güçlüdür. MAK, **1 atmosfer basınçta, anestezi edilenlerin % 50'sinde, cerrahi cilt insizyonu gibi maksimal acıtıcı bir uyarana karşı reaksiyonu ortadan kaldıran alveol havasındaki anestezik konsantrasyonu** (parsiyel basınç)'tır.

Genel anesteziklerin **doz–yanıt eğrileri** çok diktir ve **güvenlilik indeksleri en düşük olan ilaçlar**dan sayılırlar. Alveoler konsantrasyon, 1.0 MAK'tan 1.3 MAK'a çıkacak şekilde dozları artırılırsa, acıtıcı uyarana yanıt vermeyenlerin oranı % 50'den % 99'a çıkar. Dozun bu kadar az oranda artmasına karşı yanıt verenlerin oranının bu kadar fazla artması, diğer ilaç gruplarının çoğunda görülmez. MAK'ın 2.0'ın üstüne çıkması ölüm olasılığını artırır. Bu durum genel anesteziklerin güvenlilik indeksinin görece çok düşük olduğunu kanıtlar. Dozun göstergesi olarak, etki yeri olan beyindeki konsantrasyonun veya parsiyel basıncın değil de **alveoler parsiyel basıncın esas alınmasının** nedeni: (i) ilacın alveoler parsiyel basıncının saptanmasının ve inspirasyon-sonu (end-tidal) havadaki konsantrasyon üzerinden, özel kimyasal cihazlarda sürekli izlenmesinin kolay olması ve (ii) denge halinde veya dengeye yaklaşırken beyindeki ilaç parsiyel basıncı ile ilacın alveoler parsiyel basıncının (ve ayrıca inspirasyon sonu havadaki basıncın) aşağı yukarı eşit olmasıdır. Bu değerlendirmede uç-nokta olarak, insizyona yanıttan başka, sözel komutlara yanıt verme derecesi ve basit testlerle saptanan bellek bulanıklığı derecesi de kullanılabilir; fakat pratik değildir.

Sözkonusu ölçümde uç-nokta olarak kullanılan hareketsizlik (immobilizasyon) esas olarak omurilik düzeyindeki depresyonla ilişkilidir. Omuriliğin, anestezik-olmayan ilaçlarla (örneğin intratekal lokal anesteziklerle) depresyonu bile, mezensefalik retiküler formasyon, talamus ve korteks gibi üst merkezlerin genel anesteziklerle depresyonunu, buna bağlı narkoz şeklindeki sedatif etkiyi ve bilinç kaybını fasilite eder. Ancak hareketsizlik mutlaka bilinç kaybı demek değildir ve bunun tersi de bazen doğrudur. Bu durum hareketsizliğe dayanan MAK'ın klinik bakımdan anlamlılığını kısıtlar.

İntravenöz verilen katı genel anesteziklerin etki güçlerini ölçmek ve anestezi sırasında etkinlik derecelerini izlemek kandaki serbest ilaç konsantrasyonu ölçümünü gerektirdiği için zordur. Etki güçleri denge durumunda, hastaların %50'sinde cerrahi insizyona yanıtın kaybolmasını sağlayan, plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonuna dayanarak tanımlanabilir.

Genel anesteziklerin güvenlilik indekslerinin görece çok düşük olması nedeniyle dikkatli bir şekilde ve bu konuda uzmanlaşmış hekimler tarafından veya onların yakın gözetimi altında kullanılmaları gerekir. Anesteziyolojide, **yardımcı (adjuvant) ilaçlar** kullanılarak, alveoler konsantrasyonun 0.8 MAK ile 1.2 MAK arasında tutulmasına ve böylece düşük dozda inhalasyon anesteziği ile yeterli düzeyde anestezi sağlanmasına çalışılır.

Genel anestezinin dönemleri: Genel anestezi, santral sinir sistemine erişen ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak gelişen depresyonun yer ve derecesine göre ortaya çıkan belirtilere bakarak bazı dönemlere ayrılabilir. Bu dönemler artan ilaç konsantrasyonunun ve konsantrasyona bağımlı olan **ilaç etkisinin basamakları** şeklinde yorumlanabilirler. Eter gibi kanda çözünürlüğü fazla olan ve SSS'deki konsantasyonu yavaş yükselen ilaçlarla anestezi sırasında, bu dönemler belirgin bir şekilde oluşurlar ve ayırt edilmeleri kolaydır. Halotan ve benzerleri gibi halojenli hidrokarbonlar (özellikle desfluran ve sevofluran) hızla gelişen bir

genel anestezi yaptıklarından, ayrıca tiopental ve benzeri i.v. verilen ilaçlarla anestezinin indüklenmesi bir "dolaşım zamanı"ndan kısa olduğundan dönemlerin ayırt edilmesi zordur veya olanaksızdır. Ayrıca modern anestezi pratiğinde kas tonusunu etkileyen yardımcı ilaçların kullanılması ve kontrollu mekanik solunum yapılması, bu dönemlerdeki belirtileri önleyebilir ve değiştirebilir. 1942'de çizgili kas gevşetici (kürarizan) ilaçların anestezi pratiğine girmesiyle, anestezinin derinliğini ve yeterliliğini izlemeye yarayan iki önemli işaret ortadan kalkmıştır: (i) Cerrahi stimülasyona verilen somatik yanıtın niteliği ve (ii) Solunum hareketlerinin karakteri.

1920'de Guedel adlı anestezist o zaman var olan eter ve kloroformun yaptığı genel anestezinin solunum, davranış, kalp-damar sistemi, cilt ve gözde yaptığı etkilere bakarak genel anestezide dört dönem ve üçüncü dönemde 4 basamak tanımlamıştır. Günümüzde bu dönemlerden pratik önemi olan bir durum olarak, anesteziden ayılma sırasında ortaya çıkan deliryum dönemi (ikinci dönem) kalmıştır. Guedel tarafından tanımlanan genel anestezi dönemlerine ve basamaklarına Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde (bkz. s. 766-767) ve daha önceki baskılarında değinilmiştir

EEG ve elektrokortikogramdaki etkiler: Genel anestezikler elektroensefalogramda da dönemlere bağlı olarak belirgin değişiklikler yaparlar. Bu değişiklikler inhalasyon anestezikleri ile, barbitürat türevi katı genel anestezikler ile olana göre farklı şekilde olur. İnhalasyon anestezikleri verildiğinde indüksiyon döneminde EEG'de düşük voltajlı yüksek frekanslı (yüksek güçlü) hızlı aktivite (desenkronizasyon) ile, kendini gösteren kısa bir eksitasyon hali görülür. Cerrahi anestezi döneminde ise saniyede 3–6 frekanslı ve amplitüdü fazla olmayan monomorf dalgalar gelişir, ileri basamaklarda EEG'de düzleşme olur. Barbitüratlar ise başlangıçta beliren ve kısa süren desenkronizasyondan sonra yüksek voltajlı (amplitüdlü) yavaş polimorf dalgaların meydana gelmesine neden olurlar; bu dalgalar arasında iğcik (spindle) diye adlandırılan ve intermitent olarak kendini gösteren hızlı aktivite nöbetleri bulunur.

Spesifik cilt bölgelerinin elektriksel uyarılması ile korteksin belirli bölgelerinde oluşturulan **kışkırtılmış ("evoked") kortikal potansiyellerin** (yanıtların) kayıtlarında (elektrokortikogramda), yanıt amplitüdü genel anestezikler tarafından azaltılır ve latent süre uzatılır. Bu olay, korteks nöronlarının yanıt verirliğindeki azalmadan ziyade, stimüle edilen nokta ile korteks arasında yeralan yolaklar üzerindeki sinapslarda aşırımın inhibisyonuna bağlıdır. Sinyal aşırımındaki bozulmanın, en fazla **ventrobazal talamustaki input'la talamokortikal projeksiyon arasındaki sinapslarda** olduğu ileri sürülmüştür. Beyin korteksindeki nöron tabakalarının genel anesteziklere duyarlığı farklı bulunmuştur; en fazla duyarlı olanlar V. tabakadaki (piramidal hücre tabakası) nöronlardır.

Yakın zamana kadar EEG'nin anestezik dozunun etkisini (anestezinin derinliğini) izleme bakımından güvenilir olmadığına inanılırdı. Ancak EEG'de kaydedilen elektriksel sinyallerin işlemlenmesi ile elde edilen **türetilmiş parametreler,** bu olumsuz kanının geçersiz olduğunu göstermiştir. Bu işlemlenmiş ("processed") parametrelerden biri "işlemlenmiş EEG güç spektrumu medyan (ortanca) frekansı"dır. Bazı ilaçlarla yapılan genel anestezi bu frekansı, sakin bir ortamda uyanıkkenki değeri olan yaklaşık 10 Hz'den 5 Hz veya daha aşağı değerlere düşürür. Anestezinin derinliğini EEG'den türetilmiş parametrelerle izleme için tanımlanmış bir parametre, bispektral indeks (BIS)'tir. Özel bir bilgisayar programı ile yüksek derecede işlemleme sonucu elde edilir ve 0 ile 100 arasında boyutsuz bir değerle ifade edilir. Genel anesteziğin konsantrasyonunun artması, bu değeri 90-100 aralığından, konsantrasyon ile orantılı bir şekilde aşağı düşürür.

GENEL ANESTEZİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Santral sinir sisteminin, deneysel manipülasyon için periferik sinir sistemi kadar elverişli olmaması ve buna ilave olarak yapı ve fonksiyonunun kompleksliği bu sistemi etkileyen ilaçların, genel anestezikler dahil, etki mekanizmalarının aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Ancak son 30 yıldan beri izole nöronlar, beyin dokusu, ve fonksiyonel proteinlerin üzerine monte edildiği iki sıra lipid moleküllerinden oluşan yapay membranlar ile iyon kanalları üzerinde yapılan incelemeler, bu konudaki bilgilerimizde önemli ilerlemelere yol açmıştır.

Genel anestezi başlangıçtaki tanımına göre tek bir etki değil, birçok komponentten oluşan bir etkiler topluluğudur ve genel anesteziklerin belirli etkileri, santral sinir sisteminde belirli yerlerle ilişkilidir.

Genel anesteziklerin nöronlar ve bu hücrelerin fonksiyonel molekülleri üzerindeki etkilerinin mekanizması konusunda çeşitli gözlemlere dayanan açıklamalar yapılmıştır.

Genel anesteziklerin fazla lipofilik maddeler olmaları nedeniyle nöronların iki tabakalı lipid moleküllerinden oluşan hücre membranında toplanıp birikerek membranın lipid yapısını bozdukları, membranda hacim genişlemesi yaptıkları ve lateral basınç gelişmesine yol açtıkları, böylece membran içinden geçen iyon kanallarının çalışmasını engelledikleri ileri sürülmüştür. Bu görüş, çok eskiden beri kullanılan eter ve kloroform gibi sıvı genel anestezik ve benzeri maddelerin su/lipid partisyon (üleşim, dağılım) katsayıları ile anestezik etki güçleri arasında ilişki bulunmasına dayanan Meyer-Overton kuralına ve bu maddelerin stereospesifik etkinlik göstermemesine dayanır. Bu görüşün açıklayamadığı gözlemleri açıklayabilmek için, genel anesteziklerin membranın eksitabilitesini bozmalarının, su-lipid veya su-hücre membranı ara yüzeyinde, bu arada membranda eksitabilitenin düzenlenmesinden sorumlu iyon kanallarının iç yüzündeki hidrofobik "cep"lerle kanal lumenini dolduran su fazı arasındaki ara-yüzeyde çözünmeleri ile ilişkili olduğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Bunlara Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde (bkz. s.1727-30) ve 9. Baskı 2. Cildinde (bkz. s.769) değinilmiştir.

Genel anasteziklerin nöron membranı ile ilgili ortak bir özellikleri, membranda depolarizasyona aracılık eden

Na^+ kanallarını bloke etmeleri ve sodyum akımını azaltmalarıdır. Bu şekilde, aksiyon potansiyelinin yükselme (fırlama) hızını (dV/dt'yi) azaltırlar; böylece eksitabiliteyi düşürürler, eksitasyon eşiğini yükseltirler ve impuls iletimini yavaşlatırlar. Spontan deşarj yapan nöronlarda deşarjı tetiklemek için erişilmesi gereken eşit voltajı yükseltirler; buna bağlı olarak deşarjları baskılayabilirler.

Genel anesteziklerin membran lipid fazında çözünmek suretiyle **membranın kalınlığını artırdıkları,** Loligo ("squid") dev aksonunda membranın elektriksel kapasitansmda meydana gelen değişikliği ölçmek suretiyle gösterilmiştir. Aynı olay Na^+ kanal proteinlerinin monte edildiği yapay lipid membranlarında da gözlemlenmiştir. Siklopropan gibi hidrokarbon yapılı inhalasyon genel anestezikleri, dietil eter ve eter türevlerine göre bu bakımdan daha etkilidirler. Membran kalınlaşması, membran içindeki **elektriksel alan** şiddetini azaltır. Ayrıca membranın bir yüzünden diğer yüzüne kadar uzanan sodyum kanalı proteinlerinde gerilme (stres) oluşturur; sonuçta kanal destabilize edilir ve maksimum sodyum konduktansı düşer. Elektriksel alan şiddetinin azalması, sodyum kanallarının voltaja bağımlı olarak aktivasyonunu zorlaştırır. İlginç olarak, genel anesteziklerin maksimum Na^+ konduktansını % 50 azaltan konsantrasyonları (EC_{50}) ile yağ/su (veya oktanol/su) partisyon katsayıları arasında yakın bir korrelasyon bulunduğu saptanmıştır. Bu durum inhalasyon genel anesteziklerinin **sodyum kanalı proteinini dolaylı olarak etkilediğini düşündürür.** Bu dolaylı etkileşme çeşitli şekillerde oluşabilir; bunlardan biri, genel anestezik mokeküllerinin sodyum kanalının hidrofobik aminoasidlerden oluşan alfa–heliks biçimindeki transmembranal segmentlerindeki helikal kıvrımların temas yerleri arasına girerek, kanalın içyüzünü teşkil eden aminoasid ardışımlarının konformasyonunu bozmalarıdır.

Gaz veya uçucu genel anestezikler membran **potasyum kanallarını aktive ederler.** Potasyum kanalları pek çok kanal türünden oluşan heterojen bir kanal proteini alt–familyasıdır. Genel anesteziklerin potasyum kanallarını aktive etmeleri nöronların hiperpolarizasyonuna neden olur ve onların uyarılmalarını zorlaştırır. Bu kanallar, esas olarak **iki-poruslu alan kanalları** denilen türdedir.

Halotan ve benzeri ilaçlar **nöron membranındaki kalsiyum kanalı türleri**nden voltaja–bağımlı L tipi (dihidropiridinler ile inhibisyona duyarlı) kanalları ve T tipi kanalları inhibe ederler. Presinaptik uçlardan nörotransmiter salıverilmesinde rol oynayan N tipi ve P tipi kanalları da etkileyebilirler. Öte yandan halotan, kalpte sarkoplazmik retikulum membranındaki Ca^{2+} kanallarını aktive eder ve retikulumda Ca^{2+} konsantrasyonunu düşürür. Aynı durum çizgili kas sarkoplazmik retikulumundan Ca^{2+} salıverilmesini sağlayan kanallarda da görülür; bu olayın halotan ve benzeri ilaçların malign hipertermi yapmasında rol oynadığı bildirilmiştir. Söz konusu ilaçlar, myokard hücre membranındaki L ve T tipi kalsiyum kanallarını ise nöronlarda olduğu gibi inhibe ederler. Uçucu genel anesteziklerin nöronlarda, nikotinik asetilkolin reseptörleri ile kenetli voltaja–bağımlı Ca^{2+} kanallarını daima inhibe ettikleri bulunmuştur. Fosfatidilinozitol bifosfat hidrolizi ile kenetli reseptörlerin nöron membranında aktive ettiği Ca^{2+} kanalları da sözkonusu ilaçlarla bloke edilir.

Katyon kanalı içeren bir reseptör–kanal kompleksi olan **glutamat** (eksitatör aminoasid) **NMDA reseptörleri** azot protoksid ve onun gibi anestezik bir gaz olan ksenon tarafından inhibe edilir. Ketaminin genel anestezik etkinliği, bu reseptörleri, fensiklidin bağlanma yerine bağlanarak inhibe etmesine bağlıdır. Barbitüratlar glutamat tarafından aktive edilen AMPA–kainat reseptörlerini inhibe ederler.

NMDA reseptörleri gibi, eksitatör nöromediyatörler olan asetilkolin ve serotoninin etkisine aracılık eden, ligandla açılıp kapatılan iyon kanalı içeren diğer reseptörler olan nikotinik kolinerjik ve 5-HT_3 tipi serotonerjik reseptörlere de genel anesteziklerin non-kompetitif bir şekilde bağlandıkları ve allosterik etkiyle bu kanalları inhibe ettikleri bulunmuştur.

Beyinde nöronal inhibisyonda en yaygın şekilde rol oynayan GABA (gama–aminobutirik asid)'in aktive ettiği **$GABA_A$ reseptörü–klorür kanalı kompleksi** üzerinde barbitüratlar, nörosteroid yapılı anestezikler ve diğer bazı anestezikler için yüksek afiniteli bağlanma yerleri vardır; bu ilaçların o yerlere bağlanması GABA'nın kendine özgü reseptöre bağlanmasını potansiyalize eder ve GABA'nın inhibitör etkisini artırır. Diğer bazı anestezikler (uçucu genel anestezikler gibi) doğrudan doğruya klorür kanalı üzerine etki yaparak inhibisyonu artırırlar. Yukarı merkezlerden ziyade, omurilik ve beyin sapı düzeyindeki nöron inhibisyonuna aracılık eden bir inhibitör nörotransmiter olan **glisinle aktive edilen reseptör–klorür kanalı kompleksinde** glisin bağlanması ve onun inhibitör etkinliği bazı genel anestezikler tarafından artırılır, diğer bazı genel anestezikler ise ya etkisizdir veya glisin etkisini antagonize ederler (desensitizasyonla veya kanalı boke ederek). Azot protoksid, ketamin ve ksenon, $GABA_A$ ve glisin reseptörlerini etkilemez.

Genel anesteziklerin nöron membranında reseptörlerle iyon kanallarının etkileşmesine aracılık eden **G proteinleri** üzerinde, intraselüler siklik nukleotid düzeyi üzerinde veya Na^+, K^+–ATPaz gibi iyon transport sistemleri üzerinde belirgin bir etki yapmadıkları bulunmuştur.

Genel anesteziklerin sinapslarda nörotransmiter salıverilmesi üzerine etkileri: Uçucu genel anesteziklerin anestezi yapan konsantrasyon düzeylerinde sinapslarda, presinaptik sinir uçlarından nörotransmiter salıverilmesini inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu etki, solucan sinapslarında salıverilme olayı ile ilgili, sintaksin, SNAP-25 ve sinaptobrevinden oluşan protein kompleksinin (bkz. 70. Konu) bozulmasına bağlıdır. Bu olay, bu ilaçların memeli hipokampus preparatlarında presinaptik inhibisyon yapmalarını ve ayrıca belleği bozmalarını açıklayabilir. İzofluranın glutamerjik sinapslarda presinaptik etki ile glutamat salıverilmesini inhibe ettiği gösterilmiştir. İnhalasyon anesteziklerı sinapslarda salıverilen nörotransmitere yanıtı değiştirmek suretiyle postsinaptik etki de yaparlar.

Genel anesteziklerin nöron membramnm lipid–matriksi üzerine etkileri hakkında hipotezler: Bunlara Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde (bkz. s.1727–30) ve 9. Baskı 2. Cildinde (bkz. s.769) değinilmiştir.

Diğer varsayımlar: Azot protoksidin deney hayvanlarında yaptığı analjezi ve diğer morfin–benzeri etkilerin opioid antagonisti bir ilaç olan nalokson ile kısmen bloke edildiği gösterilmiştir. Köpeklerde halotan inhalasyonuna bağlı olarak meydana gelen kardiyovasküler depresyonun da naloksonla antagonize edildiği saptanmıştır.

Bu ve benzeri bulgulara dayanarak genel anesteziklerin bazı etkilerinin, vücutta kısmen endojen opioid peptid sisteminin aktivasyonuna bağlı olabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür.

İLAÇLAR

Genel anestezik ilaçlar inhalasyon anestezikleri (uçucu sıvı ve gazlar) ve intravenöz (katı) genel anestezikler diye iki ana gruba ayrılırlar. Ayrıca özel kombinasyon anestezilerinde azot protoksidle birlikte kullanılan ilaçlar aşağıda üçüncü ilaç grubu içinde sunulmuşlardır.

1. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

İnhalasyon anesteziklerinin bir bölümü, normal oda temperatüründe sıvı şekilde olan uçucu maddelerdir. Uçuculuk dereceleri, belirtilen temperatürdeki buhar basınçlarına göre değerlendirilir. Bunlar arasında, halotan, enfluran, izofluran, desfluran, sevofluran ve trikloretilen bulunur; günümüzde genel anestezik olarak kullanılmalarından vazgeçilmiş olan eter, metoksifluran, kloroform, divinileter ve etiklorür de bu gruptadır.

Gaz halinde olanlar ise azot protoksid ve siklopropandır; siklopropan artık kullanılmamaktadır. Azot protoksid özel renkli, dar, uzun çelik silindirler içinde yüksek basınçta sıvılaştırılmış olarak bulunur.

İnhalasyon anestezikleri arasındaki **başlıca farmakolojik farklar** indüksiyon hızları, anestezik etki güçleri, analjezi yapma dereceleri ve çizgili kasları gevşetip gevşetmemeleri bakımındandır. Anestezik etki güçleri, yukarıda değinildiği gibi **minimum alveoler konsantrasyon (MAK)**'larına bakarak değerlendirilir (bkz. Tablo 55.1). Bireysel minimum alveoler konsantrasyon, bireyler arasında değişkenlik gösterir ve 0.5 ile 1.5 arasında değiştiği bulunmuştur.

İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN FARMAKOKİNETİĞİ

İnhalasyon anestezikleri, alveol membranından pasif difüzyon suretiyle perialveoler kapilerler içindeki kana geçerler. Artık kullanılmayan metoksifluran hariç inhalasyon anestezikleri vücutta düşük oranda metabolize edilirler, genellikle, büyük kısımları değişmeye uğramadan, geldikleri yoldan yani alveollerden dışarı atılır. Anestezi sırasında öngörülen amaç; ilacın, etki yeri olan santral sinir sisteminde yeterli bir konsantrasyona erişmesini sağlamak ve bu düzeyi idame ettirmektir.

Gazların akciğerden absorpsiyonu

İnhalasyon anesteziklerinin alveollerden absorpsiyonlarının hızı, alveollere her bir inspirasyon sırasında erişen ilaç miktarı ile indirekt olarak ve alveollerden perialveoler kana geçiş ile direkt olarak orantılıdır. Alveollere **inspirasyon sırasında giren ilaç miktarı:** i) inspirasyon havasındaki anestezik konsantrasyonuna ve ii) dakikadaki solunum hacmine bağımlıdır. **Alveollerden çıkış ise:** i) anestezik gazın kandaki çözünürlüğüne, ii) kalp debisine (akciğerden geçen kan akımı veya perfüzyon hızına) ve iii) denge oluşana kadar alveol havası ile venöz kan arasındaki konsantrasyon farkına bağımlıdır.

Absorpsiyon hızını etkileyen bu faktörlere aşağıda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

1. Gazın alveol havasındaki konsantrasyonu: Bir gazın, gaz karışımındaki konsantrasyonu o gazın **parsiyel basıncı** üzerinden ifade edilebilir. Alveol havasındaki gaz konsantrasyonu; en başta o gazın inspirasyon havasındaki konsantrasyonu olmak üzere, bazı faktörler tarafından etkilenir. İnspirasyon havasındaki anestezik gaz konsantrasyonu ilacın etki gücüne göre değişir; eğer gazın konsantrasyonu MAK'ın katları olarak değerlendirilirse değişkenlik minimuma iner. İndüksiyon sırasında verilen anesteziğin alveol konsantrasyonu, ayrıca gazın kandaki çözünürlüğüne bağlı olarak da değişir. Anestezik gazların solunan havadaki konsantrasyonu, özel rotametreler vasıtasıyla, uçucu sıvı ilaçların konsantrasyonu ise evoparatörden buharlaşma derecesini kontrol altında tutarak **ayarlanır.** İn-

TABLO 55.1.

Çeşitli genel anesteziklerin kokusu ve bazı sayısal özellikleri

Anestezik	Koku	MAK[1]	Partisyon katsayısı			Buhar basıncı	Yıkılma oranı
			Kan/gaz[2]	Yağ/gaz	Beyin/kan	(20°C'de mmHg)	(%)
Halotan	Hoş	0.75	2.54	224	2.9	241	15–20
Enfluran	Hoş değil	1.68	1.8	96.5	1.4	175	2–10
İzofluran	Hoş değil	1.4	1.4	90.8	2.6	238	0.17
Sevofluran	Hoş	2.05	0.69	47.2		157	2–5
Desfluran	Sert	6-8	0.42	18	1.3	700	1>
Azot protoksid	Kokusuz	101	0.5	1.4	1.1	Gaz	0
Dietileter	Sert	1.92	12.0	–	–	–	15

1. Minimum alveoler konsantrasyon
2. Ostwald katsayısı.

halasyon başladıktan sonra dengeye erişildiğinde inspirasyon havasındaki anestezik gaz konsantrasyonu, alveol havasındaki gaz konsantrasyonuna eşit olabilir; fakat başlangıçta bu iki fazın anestezik konsantrasyonu daima farklılık gösterir. Şöyle ki, ilk inspirasyonda **ventilasyon hacmi** (aşağı yukarı 500 ml) içinde alınan genel anestezik, **alveollerde varolan hava hacmi (rezidüel hacim + ekspiratuvar yedek hacim)** (bkz. 52. Konu) ile dilüe edilir; bu toplam değer normal bir erişkinde 2900 ml'dir. O halde inspirasyon sonunda akciğerdeki hava hacmi 3400 ml'ye erişecek ve inspirasyon havasındai anestezik gaz alveolde 3400/500 = 6.8 kez seyreltilmiş olacaktır; bu, alveoler anestezik konsantrasyonunun başlangıçta inspirasyon havasındakinin **aşağı yukarı % 15'ine eşit olması** demektir. Daha sonraki inspirasyonlar sırasında, alveol havasına her seferinde belirli bir miktarda anestezik gaz ilave edilecek ve alveol havasındaki konsantrasyon yükselecektir. Ancak, ilacın alveollerden kana geçmesi (absorpsiyon) hızlı ise, birbirini izleyen inspirasyonlar sırasında alveol havasındaki anestezik konsantrasyonundaki yükselme olanaksız hale gelir. Alveollerden absorpsiyon hızı yavaşsa, her bir soluma esnasında alveollerden kana geçen miktar, inspirasyonla gelen miktara göre düşük olur ve kısa zamanda (genellikle iki dakikadan az) alveol havasındaki anestezik gaz konsantrasyonu, inspirasyon havasındakine eşit olur. **Kararlı durumda,** alveoler havadaki anestezik gaz konsantrasyonunun inspirasyon havasındakinin yüzdesi olarak değeri, alveollerden olan absorpsiyonun hızına göre değişmek üzere, yukarda belirtilen % 15 ve % 100'lük iki uç değer arasında yer alır.

Rezidüel hava hacmi amfizemli kimselerde fazlalaşmış bulunduğundan, alveoler havada ilaç konsantrasyonundaki artma yavaş oluşur. Çocuklarda ise bu hacim ufak olduğundan konsantrasyon çabuk yükselir.

Alveol, havasındaki gaz konsantrasyonu (parsiyel basıncı) ile alveollerden absorpsiyon hızı arasındaki ilişki **Henry yasasına uyar.** Bu fiziksel yasaya göre bir **gazın sıvı fazına (kana) geçişinin hızı,** o gazın gaz fazındaki (alveoldeki) parsiyel basıncı ile doğru orantılıdır.

İnhalasyon anestezikleri; indüksiyonu mümkün olduğu kadar çabuklaştırmak için, eğer irritan etkili değillerse, anestezinin ilk dakikalarında inspirasyon havasında **görece yüksek konsantrasyonda** olacak şekilde verilirler. Anestezi istenilen basamağa erişince, konsantrasyon **idame konsantrasyonuna** düşürülür. Eğer ilaç, başlangıçta solunum yolu reflekslerinin inhibe edilmemiş olduğu süre zarfında, irritasyona bağlı öksürük ve diğer reaksiyonlara neden oluyorsa, başlangıçta düşük konsantrasyonda verilir; bu refleksler inhibe edildikten sonra, hastayı istenilen anestezi basamağına sokana kadar daha yüksek konsantrasyonda verilip daha sonra idame konsantrasyonuna geçilir.

2. İlacm alveoler hava ile venöz kan arasındaki parsiyel basınç farkı: Alveol çeperinden geçerken arteriyalize edilmiş kandaki anestezik konsantrasyonu alveoldekine genellikle eşit olduğu için, bu parametre **arteriyel ve venöz kan arasındaki parsiyel basınç farkı** şeklinde de söylenebilir. Bu fark pasif difüzyon hızını belirleyen konsantrasyon gradiyentini yansıtır. Anestezik inhalasyonu devam ettiği sürece; kandan dokuya kaçan ilaç miktarı, dokudaki depoların giderek dolması sonucu azalır ve akciğerlerden absorpsiyon hızı giderek düşer.

3. Anestezik gazın kandaki çözünürlük derecesi (solübilite): Alveol membranından kana geçiş, yukarıda belirtildiği gibi, pasif difüzyon şeklinde olur. Gazların kandaki çözünürlüğü, vücut temperatüründeki **Ostwald katsayısı (kan/gaz partisyon katsayısı)** ile ifade edilir. Bu katsayı, belirli bir temperatür ve basınç altında (normalde 1 atmosfer), eşit hacimdeki su (veya kan) ile gazdan oluşan **iki fazlı bir sistemde** parsiyel gaz basıncının eşit olduğu denge durumunda, gaz konsantrasyonları arasındaki oran **(partisyon oranı)** şeklinde ifade edilir. Çeşitli anestezik gaz ve buharların Ostwald katsayıları (kan/gaz dağılım oranları) Tablo 55.1'de gösterilmiştir. Sık kullanılan inhalasyon anestezikleri içinde, kandaki çözünürlüğü ve dolayısiyle Ostwald katsayısı **en yüksek olan** eter ve halotan (sırasıyla 12 ve 2.3), **en düşük olanlar** ise azot protoksid, desfluran ve sevofluran'dır (sırasıyla 0.5, 0.42 ve 0.69).

Anestezik **ilacın kanda çözünürlüğü** (solübilitesi) **ne kadar fazla ise** alveollerden absorpsiyonu o kadar hızlı olur. Öte yandan çözünmüş ilaç, etki bakımından önemli olan kandaki parsiyel basınca katkıda bulunamadığı ve hatta etki bakımından kayıp sayıldığı için anesteziğin çözünürlüğü ne kadar yüksekse, gaz ilacın, parsiyel basıncı belirgin derecede yükseltebilmesi için kanda o kadar fazla çözünmesi gerekir ve kandaki parsiyel basıncın yükselmesi o kadar yavaş olur; dolayısıyla **etkinin başlaması (indüksiyon) görece geç olur.** Yukarıdaki özelliklerin bir diğer sonucu, çözünürlüğü fazla olan ilaçların kandaki rezervuarlarının fazla olması ve anestezik verilmesi kesilince ilacın **beyin ve kandan kaybolmasının uzun sürmesi ve ayılmanın gecikmesidir.** Azot protoksid, izofluran, desfluran ve sevofluran gibi **kanda çözünürlüğü düşük ilaçlar** için, yukarıdaki özelliklerin tersi geçerlidir. Yani bunlarla indüksiyon daha hızlı olur, **anestezinin derinliğini ayarlama** daha kesin bir şekilde yapılabilir ve akciğerlerden itrah daha hızlı olduğu için ayılma daha çabuk olur.

4. Anestezik gazın alveollerden absorpsiyonunu etkileyen diğer iki faktör **solunumun dakika hacmi ve akciğerden geçen kan akımının hızıdır.** Bunlardan ikincisi yani akciğerden dakikada geçen kan hacmi, sadece çözünürlüğü düşük olan anestezik gazların alveollerden absorpsiyon hızını etkileyebilir. Kalbin pompaladığı kanın tümü akciğerlerden geçtiği için akciğer kan akımı, **kalp debisine eşittir** ve alveol kapilerlerinden dakikada yaklaşık 5 L kan geçer. Çözünürlüğü yüksek olan gazların alveollerden kana geçişi hızlı olduğundan, genellikle akciğerlerden bir soluma süresinde geçen kan akımı, alveollerde varolan böyle bir gazı büyük ölçüde absorbe etmeye fazlasıyla yeterlidir. Bundan dolayı, çözünürlüğü yüksek olan gazlarda, alveollerden kana geçiş hızı, akciğerden geçen kan akımının hızından pek etkilenmez ve büyük ölçüde solunumun dakika hacmine yani gazın alveollere sunulma hızına bağımlıdır; bunlara **vantilasyonla-kısıtlı** anestezikler denilir.

Çözünürlük çok düşükse geçiş hızı büyük ölçüde kan akımının hızına bağımlıdır; bu tür ilaçlara **perfüzyonla-kısıtlı** anestezikler denilir. Çözünürlüklerinin bu uç değerler arasındaki durumuna göre, genel anestezik gazların alveollerden kana geçiş hızları, akciğer kan akımı hızı (= kalp debisi) ile solunumun dakika hacminden biri tarafından diğerine göre daha fazla etkilenir. Çözünürlüğü 1.2 olan bir gazın geçiş hızını bu iki faktör eşit derecede etkiler.

5. Alveollerden kana geçiş hızını etkileyen diğer bir faktör anestezik **gaz karışımının dansitesidir** ve görece ikincil önem arzeder. **Graham kanunu**na göre alveol membranından geçiş hızı gazın veya gaz karışımının dansitesinin karesi ile ters orantılıdır. O halde dansitesi düşük anestezik madde ve anestezik karışımı, alveollerden daha hızlı absorbe edilecektir. Nitekim genel anestezikler helyum–oksijen karışımı gibi, içindeki helyumdan dolayı düşük dansiteli olan bir karışım içinde verilirse absorpsiyon hızları artar. Burada **bir gazın diğer gazın absorpsiyonunu etkilemesi olayının (ikinci gazın tesiri olayı) ve konsantrasyon tesiri olayının** katkısı vardır. İkinci gazın tesiri olayında bir gaz, alveollerden absorpsiyonu çabuk olan ikinci bir gazla birlikte verilirse birinci gazın absorpsiyonu da ikinciye uyarak hızlandırılır. Konsantrasyon tesiri olayında ise yüksek konsantrasyondaki gazın, absorpsiyon sonucu alveollerden hızlı bir şekilde kaybolması alveol–içi basıncı düşürür ve bunun sonucu solunum havası içinde yeterli miktarda gaz alveol içine çekilir. Bu çekilen miktar ventilasyon hacmine ilave edildiğinden sanal olarak ventilasyon hacmi artmış olur ve böylece ikinci gazın da alveollerden kana geçiş hızı artar. İkinci olay genellikle birincinin nedenini teşkil eder. Bu iki olay yüksek kansantrasyondaki bir gazla (azot protoksid gibi) birlikte diğer bir anestezik gazın (halotan gibi) verilmesi sırasında görülür.

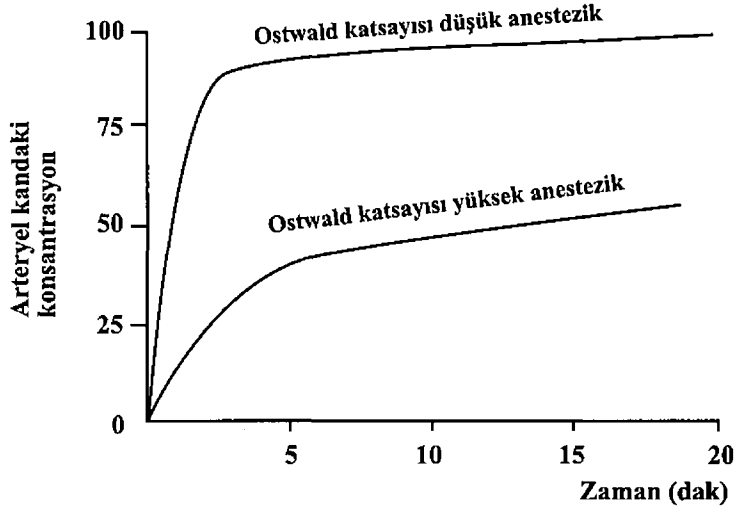
Denge eğrisi (alveol–kan denge eğrisi): Anestezik gazın arteriyel kandaki parsiyel basıncının alveoler havadaki parsiyel basıncının yüzdesi olarak ifade edilen değerinin, anestezi sırasında zamana göre seyrini gösteren eğri "denge eğrisi" adını alır (Şekil 55.1). Burada söz konusu olan denge alveol membramnın iki yüzünde yer alan fazlardaki yani alveol havası ve arteriyel kandaki anestezik gaz dengesidir. Denge eğrisi esas itibariyle, dik **yükselen başlangıç kısmı** ve çok yavaş yükselen **ikinci kısım**dan oluşur; bu iki kısım arasında dirsek kısmı bulunur. Bu eğrinin şeklinde, anestezik gazın Ostwald (çözünürlük) katsayısı önemli rol oynar. Çözünürlüğü düşük gazlarda dirsek daha yukarıdadır ve dirseğe daha erken erişilir. Çözünürlüğü yüksek gazlarda dirsek daha aşağıdadır ve buna geç erişilir. **Çözünürlüğü yüksek olan gazlarla indüksiyon, yukarıda açıklandığı gibi, uzun sürer.**

Yukardakine benzer bir durum, anestezi sırasında alveol havasındaki anestezik konsantrasyonu ile inspirasyon havasındaki anestezik konsantrasyonu arasındaki oranın zamana göre seyri eğrisinde de görülür. Bu son eğride dirsekten sonraki ikinci kısma erişildiği zaman, "lung washout" hali meydana gelmiştir.

Akciğer ödemi, fibrozis, alveollerde eksüda toplanması, alveol duktuslarının mukusla kapanması ve atelektazi hallerinde alveollerden gaz absorpsiyonu az veya çok engellenir; indüksiyon süresi uzar.

Anestezik ilaçların vücutta dağılımı

Genel anestezikler yağ/su partisyon katsayısı yüksek maddeler olduklarından vücutta homojen bir dağılım göstermezler. Lipidden zengin organlarda, vücut sıvılarındakine göre daha yüksek konsantrasyonda toplanırlar. Bir genel anesteziğin yağ/su partisyon katsayısı 15 ise, bu ilaç teorik olarak yağ dokusunda kandakine göre aşağı yukarı 15 kez daha fazla konsantre olacaktır. Ancak anesteziklerin dokular arasında dağılımında rol oynayan faktör sadece yağ/su partisyon katsayısı değil, fakat aynı zamanda **dokudan geçen kan akımının hızıdır.** Beyin, vücut ağırlığının sadece % 2'sini oluşturduğu halde, kalp debisinin yaklaşık % 16'sı beyinden geçer ve beyin dokusunun gramı başına dakikada geçen kan hacmi 0.5 ml kadardır. İstirahat halindeki kasta ise bu değer 0.05 ml kadardır, adipoz dokuda ise bundan çok daha düşüktür. Genel anesteziklerin anestezinin başlangıcında organ ve dokulardan geçen kan akım hızının büyüklüğüne göre dağılımı Şekil 55.2'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 55.1. İnhalasyon yoluyla uygulanan anestezikler gazın arteriyel kandaki konsantrasyonunun, inspirasyon havasındaki (veya alveol havasındaki) konsantrasyonun yüzdesi olarak ifade edilen değerinin kanda az çözünen (Ostwald katsayısı düşük, desfluran ve azot protoksid (gibi) ve çok çözünen (DK'si yüksek halotan gibi) ilaçlarla zamana göre seyri **(denge eğrisi).** İnspirasyon havasındaki konsantasyonun inceleme süresince sabit kaldığı kabul edilmiştir. Benzer bir ilişki inspirasyon havasındaki konsantrasyonun yüzdesi olarak ifade edilen alveol havasındaki konsantrasyon için de geçerlidir.

Bu sayısal veriler, alveollerden kana geçen anesteziklerin beyinde çabuk toplanacağını, orada hemen ve görece selektif bir etki meydana getireceğini gösterir. Adipoz dokuda (ciltaltı yağ dokusu gibi),genel anestezikler beyinde olduğu kadar fazla çözündükleri halde, içinden geçen kan akımı çok az olduğundan bu doku kandaki ilaçla güç ve geç denge haline gelir. Öte yandan, denge hali oluştuğunda, adipoz dokunun kitlesinin, beyininkinden oldukça büyük olması nedeniyle ilacm büyük bir kısmı yağ dokusunda toplanmış olur. Bu nedenle inhalasyonla veya intravenöz olarak verilen lipofilik ilaçlar başlangıçta beyinde toplandıkları halde, daha sonra beyinde azalırlar ve yağ dokusunda toplanırlar (redistribüsyon). Tiopental gibi genel anestezik olarak kullanılan barbitüratların SSS üzerindeki etkilerinin kısa sürmesi metabolize edilmeleri ile değil, **redistribüsyon olayı** ile açıklanır.

Genel anestezi sırasında kan ile yağ dokusu arasında geç oluşan denge meydana gelmeden önce genellikle anestezi bitirilmiş olur. Kan ile beyin dokusu arasındaki denge ise yağ dokusu ile olan dengeye göre çok daha erken oluşur.

Akciğerden itrah

İnhalasyon anesteziklerinin büyük kısmının, **değişmeksizin akciğer alveollerinden** solunum havasına itrah edildiği (atıldığı) yukarda belirtilmişti. Genel anestezik ilaç kesilince inspirasyon havasındaki ilaç konsantrasyonu sıfıra iner. Alveol havasındaki konsantrasyon düşer ve buna bağlı olarak kandan alveollere geçiş artar. Kandaki konsantrasyonun azalması beyindeki, diğer yapılardaki ve yağ dokusundaki genel anesteziğin, kana geçişini ve bu yerlerden atılmasını artırır. Kan akımının fazlalığı nedeniyle ilacın beyinden uzaklaştırılması daha hızlı olur. **Ostwald katsayıları yüksek olan ilaçların kandan alveollere geçişi, düşük katsayılı olanlara göre yavaş olur.** Bundan dolayı eter gibi, adıgeçen katsayısı yüksek genel anesteziklerle nasıl ki indüksiyon geç olursa ayılma da aynı şekilde geç olur. Azot protoksid, izofluran ve benzerleri gibi çözünürlüğü düşük ilaçlarla bu olaylar çabuk olur.

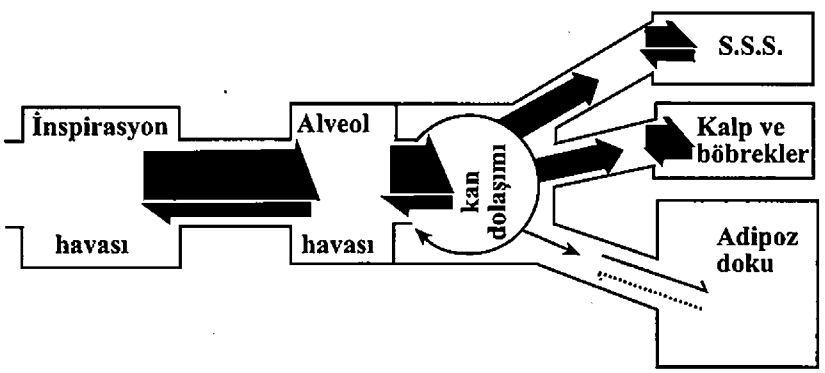
Azot protoksid ile yapılan anesteziden sonra ilaç kesilince **difüzyon hipoksisi** denilen olay ortaya çıkabilir. Bu gaz, anestezi sırasında kanda yüksek konsantrasyonda (parsiyel basınçta) bulunduğundan, ayılma sırasında kandan alveollere kısa zamanda fazla miktarda geçer ve alveol havasında parsiyel basıncı yükselir; bununla orantılı olarak inspirasyonla alınan oksijenin alveol havasındaki parsiyel basıncı azalır ve hipoksi gelişebilir. Bu durum azot protoksid kesilince, hasta hava solumaya bırakıldığında belirgin olur; onun için azot protoksid kesilince hastaya bir süre saf oksijen inhale ettirilmelidir.

Biyotransformasyon ve toksisite ile ilişkisi

Halojenli inhalasyon anestezikleri, değişik derecelerde olmak üzere karaciğerde **kısmen biyotransformasyona uğrarlar.** Bu ilaçlar kimyasal bakımdan inert oldukları halde, bunlardan oluşan bazı **reaktif ara ürünler** (serbest radikaller) agresif maddelerdir. Proteinlere, membran lipidlerine ve diğer makromoleküllere kovalent bağlarla bağlanarak hücrelerin çeşitli kısımlarında zedelenmeye neden olurlar. Reaktif metabolitlerin hücre çekirdeğinin DNA'sını etkileme ve ayrıca hapten rolü oynayarak antikor oluşturma ve aşırı-duyarlık yapma potansiyelleri de vardır. Genel anesteziklerin karaciğer, böbrek ve gonadlarda yaptığı toksik etkilerin temel nedeni, genel olarak, onlardan oluşan reaktif metabolitlerdir.

Söz konusu metabolitlerin DNA moleküllerini bozmaları nedeniyle halojenli genel anesteziklerin mutajenik,teratojenik ve karsinojenik etki potansiyelleri vardır. Bu sayılan etkiler, anestezi yapılan hasta bakımından, onun ilaca kısa süre maruz kalması nedeniyle önemli değildir; fakat ameliyathanede çalışan ve havada düşük konsantrasyonda da olsa, anestezik ilaca sürekli maruz kalan hekim, hemşire ve diğer personelin sağlığı yönünden önemlidir.

Bu ilaçların **metabolize edilme dereceleri ile toksisite dereceleri arasında ilişki vardır.** Bu arada, hepatotoksik ve nefrotoksik etkiler ile metabolize edilme oranları arasında paralellik bulunmuştur. Deney hayvanlarında daha önce fenobarbital, 3-metilkolantren veya bir polibromlu bifenil türevi alan Araklor 1254 maddesi verilerek enzim indüksiyonu yapılmış olması, halotan, metoksifluran, fluroksen ve kloroform gibi genel anesteziklerin toksisitesini artırır; karaciğer mikrozomal enzimlerinin daha önce piperonil butoksamid verilerek inhibisyonu ise bunların toksisitesini azaltır. Deney hayvanlarına dimetilmaleat verilerek karaciğer hücrelerinde glutation düzeyinin azaltıl-



Şekil 55.2. İndüksiyon sırasında inhalasyon anesteziklerinin vücutta dağılımı. Okların kalınlığı geçiş hızının büyüklüğünü temsil eder.

masının, genel anesteziklerin hepatotoksik etkilerini şiddetlendirdiği gösterilmiştir.

Trikloretilen vücutta biyotransformasyona uğradığı gösterilen ilk inhalasyon anesteziğidir. Bu maddenin vücuda giren miktarının % 70–80'i değişmeden akciğerlerden atılır; kalan kısmı karaciğerde kloral (triklorasetaldehid) üzerinden triklorasetik aside dönüştürülür. Günümüzde pek kullanılmaz.

Halotan'ın vücuda giren toplam miktarının % 15–20'si biyotransformasyona uğrar. Bu maddenin biyotransformasyonu esas olarak **oksidatif dehalojenasyon** şeklinde olur ve karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından yapılır; sonuçta trifluorasetaldehid üzerinden trifluorasetik asid meydana gelir ve bromür ile klorür açığa çıkar. Asetaldehid türevinin oluşumu sırasında meydana gelen reaktif serbest radikaller hücre proteinleriyle birleşirler. Halotan, daha az derecede olmak üzere, **redüktif dehalojenasyona** uğrar; ortamda oksijen tansiyonunun düşmesi (hipoksi), normalde ufak çapta olduğu kabul edilen bu olayı hızlandırır. Bu olay sırasında önce molekülden bir proton kopar ve **reaktif karbanion türevi** oluşur; bu madde membran fosfolipidlerine kovalent bağlanarak onların doymamış yağ asidlerinde lipidperoksidasyonuna neden olur. Antioksidan bir endojen madde olan indirgenmiş glutation (GSH), hücrede yeterli miktarda varsa son olay meydana gelme olanağı bulamaz. Sözkonusu, reaktif metabolit bir fluorür iyonu kaybederek difluorobromokloretilen'e dönüşür. Bu son madde de hücrede fosfolipidlere kovalent bağla bağlanabilir; büyük bir kısmı ise merkaptürik asid türevi halinde itrah edilir.

Halojenli eter türevi bir genel anestezik olan **metoksifluran** karaciğerde ileri derecede metabolize edilir. İnhale edilen dozun yaklaşık % 20'si değişmeksizin akciğerlerden solunum havası içinde itrah edilir; bu madde yaklaşık % 50 oranında biyotransformasyona uğrar. Metabolitleri böbrekte toksik etki yapar, ayrıca kan fluorür konsantrasyonunu toksik düzeye çıkarabilir (bkz. 10. Baskı).

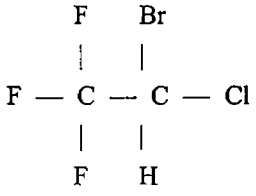
Diğer bir halojenli eter türevi olan **enfluran,** metoksifluran kadar fazla ölçüde metabolize edilmez ve daha az toksiktir. Bu maddenin metabolitleri metoksifluranınkilere benzer. İdrarla atılan fluorlu metabolitlerinin total miktarı vücuda giren ilaç miktarının yaklaşık % 2.4'ü kadardır. Bu metabolitlerin yaklaşık 3/4'ü organik fluorlu bileşikler ve kalanı inorganik fluorürdür. Ayrıca az miktarda oksalik asid de oluşur. Enfluranın izomeri olan **izofluran ise en az metabolize edilen halojenli genel anesteziktir.** Hepatotoksik ve nefrotoksik etkisi de o derece düşüktür. İzofluran'ın % 0.17 oranında biyotransformasyona uğradığı saptanmıştır. Yapıca izofluran'a benzeyen **desfluran**'ın %1'den az bir kısmı karaciğerde P450 sitokrom enzimleri (CYP'ler) ile metabolize edilir; kanda fluorür düzeyini yükseltmez. Yapıca ona benzeyen sevofluran'ın yaklaşık %3'ü CYP2E1 enzimi ile yıkılır; heksafluoroizopropanol ve inorganik fluorür oluşturur. Bu ilaç ayrıca anestezi cihazındaki **soda laym** ile de reaksiyona girer.

Vurgulanması gereken bir nokta, anestezi bittikten sonra anestezik ilacın metabolitlerinin itrahının azalmakla birlikte günlerce sürebilmesidir. Bunun nedeni, genel anestezik ilacın vücudun bütün sıvı kompartmanlarına girmesi, yağ dokusunda toplanması ve anestezi bittikten sonra buralardan kan dolaşımı ile yavaş olarak uzaklaştırılmasıdır.

Böbreklerden itrah: İnhalasyon genel anesteziklerinin, böbreklerden esas olarak uçucu olmayan metabolitleri itrah edilir. Gerek bu metabolitlerin itrahı ve gerekse anestezi boyunca uygulanan ve böbreklerden elimine edilen diğer ilaçların itrahı anestezi sırasında yavaşlamıştır. Bunun nedeni, genel anestezinin, kardiyovasküler sistem, sempatik sistem ve endokrin sistemde yaptığı değişikliklerden dolayı, böbrek itrah fonksiyonunun azalmasıdır. Şöyle ki anestezi sırasında ve onun kesimesini izleyen birkaç saat içinde böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı, genellikle belirgin bir şekilde azalmıştır. Fluorlu genel anesteziklerin uzun süre kullanılması böbrek fonksiyonlarında zaten mutad olarak meydana gelen bozukluğu daha da artırabilir. Bu, fluorür'ün nefrotoksik etkisine bağlıdır.

HALOTAN

Halojenli uçucu anesteziklerdendir. İlk modern inhalasyon anesteziğidir. 1950 yılından beri kullanılmaktadır 50°C'de kaynayan, kokusu kloroformunkine benzeyen renksiz bir sıvıdır. Işıkta stabilitesi düşüktür; stabilizan olarak içine % 0.01 oranında timol katılır. Kapalı yöntemle kullanılması tercih edilir. Yakın zamana kadar en fazla kullanılan inhalasyon anesteziği idi. Ancak desfluran ve sevofluran gibi, karaciğere dokunmayan, daha güvenli inhalasyon anesteziklerinin çıkmasıyla 1990'lardan beri kullanımı azalmıştır. Öte yandan yüksek fiyatlı olan bu ilaçlar yanında halotan maliyet etkililiği yüksek olan görece ucuz bir anesteziktir.



Halotan

Halotan eterden daha güçlü bir genel anestezik olmakla beraber analjezik etkisi eter, azot protoksid, metoksifluran ve kloroformunkinden zayıftır. İndüksiyon için genellikle % 3'lük konsantrasyonu kullanılır. Kandaki çözünürlüğü halen kullanılan diğer uçucu genel anesteziklerinkinden yüksektir (Tablo 55.1). Bu nedenle onlara göre biraz yavaş indüksiyon yapar. İndüksiyon sırasında deliryum yapabilir. Bunu önlemek için halotan anestezisinden önce uyutucu dozda hipnosedatif ilaçlarla (benzodiazepinler gibi) preanestezik sedasyon yapılması tavsiye edilir. Buna uyulduğu takdirde halotanla indüksiyon genellikle olaysız seyreder. Cerrahi anestezi dönemini idame için % 0.5–2'lik konsantrasyonda inhale ettirilir. İlaç verilmesi kesilince ayılma görece çabuk olur (bir saat içinde).

Halotan solunumun derinliğini deprese eder; bu, solunum merkezi üzerine olan direkt etkisine bağlıdır. Tahriş edici etkisi olmadığından solunum yolları mukozasında salgıyı arttırmaz, aksine azaltır; tükrük salgısını da inhibe eder. Direkt etkisiyle bronkodilatasyon yapar. Farenks ve larenks reflekslerini erken olarak inhibe eder ve trakea intübasyonunu kolaylaştırır. Çizgili kasları gevşetici etkisi, izofluran ve enfluranınkine göre azdır. Alt çeneyi kapatan masseter kaslarını iyi gevşetir. İzofluran ve enflurandan farklı olarak yüksek dozda, EEG'de tutarıklar oluşturmaz.

Sempatik sinir sistemini santral etkisiyle inhibe eder. Myokardı ve damar düz kaslarını hem bu etkisi sonucu ve hem de direkt etkisiyle deprese eder. Kalp debisini düşürerek hipotansiyon meydana getirir; kalbin atış hızını azaltır. Kalpteki direkt depresan etkisinde kalp hücrelerinde kalsiyum kanallarını bloke etmesinin katkısı vardır. Enfluranın ve izofluranın aksine belirgin bir vazodilatasyon yapmaz ve total periferik damar rezistansını düşürmez. Halotan anestezisi yapılan hastalarda kan basıncı ve nabız devamlı olarak kontrol altında tutulmalıdır. Hipotansiyon yapması nedeniyle, beyin cerrahisi ve plastik cerrahi gibi kanamanın azaltılmasının özellikle önemli olduğu ameliyatlarda tercih edilebilir. Karaciğer kan akımını izofluran ve enflurana göre daha fazla azaltır. Beyin kan akımını fazlalaştırır ve BOS üretimini ve basıncını artırır. Kalbin otomatisitesini artırabilir; ektopik atışlara neden olabilir. Kalbin katekolaminlere duyarlığını artırabilir.

Halotan uterus düz kasında belirgin depresyon yapar, doğum sırasında uterusun tonus ve kontraktilitesini azaltır. Bundan dolayı versiyon yapılması gereken durumlar hariç obstetrikte tercih edilmez. Halotan gastrointestinal kanal düz kaslarının da tonus ve motilitesini azaltır. Halotan anestezisinden sonra bulantı ve kusma insidensi etere göre hayli düşüktür.

Halotan, izofluran, enfluran ve etere göre daha büyük bir oranda (% 15-20) biyotransformasyona uğrar; obez kimselerde oran daha yüksektir. Hipoksi de biyotransformasyon oranını artırır. Biyotransformasyon ürünlerinin bir kısmı idantifiye edilmemiştir, diğerleri bromür, klorür ve trifluoroasetik asiddir. Bunlar böbreklerden itrah edilirler. Halotan ve metabolitlerin tamamiyle eliminasyonu günlerce sürer. Halotanın karaciğer hücrelerindeki biyotransformasyonuna s.x778'de ayrıntılı olarak değinilmiştir. Anestezistler halotanı diğer kimselere göre daha çabuk metabolize edebilmektedirler; bu durum halotanın enzim indüksiyonu yapmasına bağlıdır.

Halotan analjezik etkisinin yetersizliğinden dolayı **genellikle tek başına (primer analjezik olarak) kullanılmaz.** Azot protoksidle birlikte kullanılır ve bu karışım güçlü bir analjezi yapar. Halotan'ın diğer bir sakıncası çizgili kaslarda yeterli bir gevşeme yapmamasıdır. Bunun için tam bir kas gevşemesi istenilen durumlarda halotanla birlikte nöromüsküler bloke edici ilaçların kullanılması gerekir.

Halotanın hastada genel anestezik olarak **yinelenerek kullanılmasının** hepatik lezyon insindensini artırır. Bu potansiyel hepatotoksik etkisi aşağıdaki durumlarda belirginleşebilir: (i) Yinelenen uygulamalar arasındaki intervalin kısa olması: Bu interval 3 aydan daha kısa olmamalıdır. (ii) Hastanın şişman olması, (iii) Hastada ameliyat sırasında hipoksi gelişmesi, (iv) Hastanın bir süredir almakta olduğu diğer ilaçlar nedeniyle karaciğer mikrozomal enzimlerinin indüklenmiş olması. (v) Hastanın yaşının ilerlemiş olması. Sayılan durumlarda, başka bir seçenek varsa, halotan kullanılmasının yinelenmesinden sakınmak gerekir. Halotana daha önce maruz kaldığında sarılık veya pireksi (ateş) öyküsü olanlarda kesinlikle kontrindikedir.

Halotana bağlı **iki türlü hepatik bozukluk** ayırt edilir. **Birincisi,** halotan metabolitlerinin direkt toksik etkisine ve belki de kişinin farmakogenetik özelliğine bağlı olan ve kendini hepatik enzimlerin (glutation S–transferaz ve serum transaminazları gibi) plazma düzeyinin yükselmesi ile gösteren **hafif hepatik disfonksiyon**'dur. Bu; halotanla anestezi edilenlerin % 20'ye kadar varabilen bir bölümünde görülür. Halotandan başka, diğer halojenli hidrokarbonlarla da olur. **İkincisi,** çok nadir (onbin hastadan birinde) görülen, fulminant ağır karaciğer nekrozu şeklinde ortaya çıkan **"halotan hepatiti"**dir. Bu durum; halotanın oksidatif bir metabolitinin, karaciğer hücresi proteinlerinden birine trifluoroasetil grubu bağlanmasına neden olarak hapten özelliği kazanmasına ve hücrede sitotoksik nitelikte immün reaksiyon (alerji) oluşturmasına bağlıdır. Genetik bir predispozisyonla ilişkili olabilir. Olguların yaklaşık yarısı ölür.

Halotan genel mortalite ve morbiditesi düşük bir genel anestezik olduğundan, ilacın zararını bu üstünlüğüne karşı tartmak gerekir.

AZOT PROTOKSİD (N_2O)

Renksiz ve kokusuz bir gazdır. 50 atmosferlik basınç altında sıvılaştırılmış şekilde çelik silindirler içinde kullanılışa arzedilir. Anestezik olarak kullanılan tek inorganik maddedir. Patlayıcı değildir ve yanmayı idame ettiremez.

Genel anestezik etkisi zayıf, fakat analjezik etkisi güçlüdür. Yeterli bir anestezi için % 85 oranındaki karışımın kullanılması gerekir; bu karışıma oksijen ancak % 15 oranında katılabileceği için böyle kullanılması sakıncalıdır. En az % 20 oksijen içeren bir karışım halinde, indüksiyon yapmak için kullanılabilir. Bu karışımla 2–3 dakikada indüksiyon yapılabilir. Aynı karışım diş çekme ve doğumun ikinci döneminde ağrıyı kesme gibi kısa süre kullanılmayı gerektiren durumlarda analjezi yapmak için uygulanabilir. Batı ülkelerinden bazılarında dişhekimliği polikliniklerinde oldukça sık kullanılır. Azot protoksid ile indüksiyon yaparken, bu işi kolaylaştırmak için **mutlaka bir opioid (narkotik analjezik) veya hipnosedatifle premedikasyon** yapmak gerekir. Böyle bir premedikasyondan sonra % 70 azot protoksid (% 30 oksijen) içeren karışımla bile hasta cerrahi anestezi dönemine sokulabilir. Azot protoksid çizgili kas gevşemesi yapmaz; onun için, gerektiğinde kürarizan bir ilaçla kombine edilmesi gerekir. Antikonvülsan etkinlik gösterir.

Cerrahi anesteziyi sürdürmek (idame) için azot protoksid tek başma kullanılmaz; diğer bir uçucu genel anes-

tezik ile karıştırılmış olarak ve bazen de tiopental, opioidler ve benzeri ilaçlarla birlikte kullanılır. İdame için kullanılan konsantrasyonu % 50–80'dir. Böyle bir durumda aditif etkileşme olur; inhalasyon havasında % 50 azot protoksid bulunması halinde diğer inhalasyon anesteziğinin MAK'si yarı yarıya azalır. Kombinasyon halinde, güçlü anestezik ilaç daha düşük konsantrasyonda kullanılacağı için onun yan tesirleri azaltılmış olur.

Azot protoksidin analjezik etkisi o kadar güçlüdür ki % 20–35 oranındaki karışımın inhalasyonu bilinç kaybı olmadan sadece aneljezi meydana getirir ve hastanın hekimle kooperasyonuna olanak verir.

Azot protoksid irritan olmadığından öksürük veya laringospazm yapmaz. Bu ilaçla indüksiyon esnasında hastada gülme ve kahkaha nöbetleri belirebilir, bunun için **güldürücü gaz** adı da verilir. Hasta gayet canlı ve hoş rüyalar görebilir. Bu rüyalar seksüel temas şeklinde olabilir ve hasta ayıldığında anesteziste veya hekime iftirada bulunabilir. Bundan dolayı ikinci bir kişi hazır bulunmadan hekimin hastaya tek başına azot protoksid uygulaması tavsiye edilmez.

Azot protoksidin kardiyovasküler sisteme ve solunum üzerine belirgin bir depresan etkisi yoktur. Bu madde, anestezik etkililiğinin (efikasitesinin) düşüklüğü dışında ideal bir inhalasyon anesteziğinin özelliklerinin çoğuna sahip olan bir ilaçtır. Vücutta az bir kısmı metabolize edilir; büyük kısmı değişmeden akciğerlerden itrah edilir.

Azot protoksid anestezisinden ayılma çabuk ve olaysız olur. Anestezi uzun sürmüşse bulantı ve kusma olabilir. Uzun süre azot protoksid vermek suretiyle yapılan anesteziden sonra difüzyon hipoksisi gelişebilir; bunu önlemek için ayılma sırasında kısa süre oksijen inhalasyonu yaptırılır. Bu olayın nedeni bu Konunun başlangıç kısmında açıklanmıştır.

Azot protoksid, kandan vücuttaki hava dolu boşluklara kolaylıkla geçer. Kemikle çevrili boşluklarda (burun sinusları gibi), bunlar kapalı durumda iseler basıncı yükseltir. Yumuşak çeperli boşluklarda ise (akut barsak okstrüksiyonunda olduğu gibi) onların hacmini artırır. Bu durum, pnömotoraks, büllü amfizem, hava embolisi ve pnömoensefalografi gibi durumlarda sorun yaratabilir.

Azot protoksid B_{12} vitaminini, kobalt atomunu oksidleyerek inaktive eder. Hastanın üç günden daha uzun süre azot protokside maruz kalması kemik iliğinde reversibl depresyon ve pansitopeni yapabilir. Bu nedenle analjezik ilaç olarak uzun süreli kullanılması sakıncalıdır. Gebelerde fötal gelişmeyi bozabilir; gebeliğin ilk aylarında kullanılmamalı ve maruz kalınmamalıdır. Sıçanlarda yapılan deneylere dayanarak, insanların azot protoksidin havada 450 ppm'nin üstündeki konsantrasyonuna kronik olarak maruz kalmasının, kemik iliği depresyonu ve gebelerin düşük yapması gibi yan tesirlere yol açabileceği kestirilmiştir. Ameliyat odası, doğum odası ve benzeri yerlerin havasında güvenlik sınırı 200 ppm olarak teklif edilmiştir; bu sınır İsveç'te 100 ppm ve A.B.D.'de 25 ppm olarak kabul edilmiştir.

İZOFLURAN

Halojenli bir eterdir ve daha önce kullanılmış olan enfluranın izomeridir. Yanıcı değildir. Kokusu oldukça keskindir; fakat hasta için nahoş sayılmaz. Kanda çözünürlüğü daha düşük olduğundan halotan ve enfluran'a göre daha çabuk indüksiyon yapar; ayılma da daha çabuk olur.

Yeterli premedikasyon yapılmışsa, genellikle kolay ve eksitasyonsuz bir indüksiyon yapar. Ancak üst solunum yolları üzerindeki irritan etkisi nedeniyle başlangıçta öksürük ve laringospazm yapabilir. Çizgili kasları halotan'dan daha fazla gevşetir. Birlikte kürarizan ilaç verilecekse, onun dozu 1/3 oranında azaltılmalıdır. Yeterli derecede analjezi yapar. Solunumun derinliğini (ventilasyon hacmini) azaltır, fakat sıklığını artırır. Myokard üzerindeki depresan etkisi halotan'a göre düşüktür. Oksijenlenme yeterli ise kalbi genellikle deprese etmez; kalbi katekolaminlere duyarlı kılmaz. Oldukça güçlü vazodilatör etkisi vardır; bu nedenle kan basıncını düşürür. Kalp debisine dokunmaz. Koroner damar yatağında da güçlü vazodilatasyon yapar. Bu, damar düz kaslarının ATP'ye–bağımlı K^+ kanallarını açmasına bağlıdır. Koroner kalp hastalarında, intrakoroner "çalma olayı" (bkz. 40. Konu) nedeniyle tehlikeli olabileceği bildirilmişse de daha sonra yapılan çalışmalar, izofluranın koroner perfüzyon basıncı düşmediği sürece intrakoroner çalma veya myokard iskemisine neden olmadığını, hatta myokardı iskemiye karşı koruduğunu göstermiştir. Kalbi katekolaminlere ve aminofiline duyarlı kılmaması nedeniyle, gerektiğinde bu ilaçların verilme olasılığı bulunan astmalı hastaların anestezisinde tercih edilir. Kalbin elektrofizyolojik parametrelerini halotana göre daha az etkiler. İntrakranyal basıncı diğer anesteziklere göre az artırır. Hipokapni yapıldığı takdirde ise intrakranyal basıncı hiç artırmaz. İntrakranyal basıncın yükselmiş olduğu hastalarda uçucu bir anestezik kullanılması gerektiği zaman izofluran tercih edilir. Halotana göre karaciğer kan akımını daha az düşürür. Yüksek dozda EEG'de tutarlıklara neden olabilir.

Anestezinin derinleşmesi halinde SSS stimülasyonu belirtileri oluşturmaz. Karaciğerde çok az (% 0.17) metabolize edildiği için, hepatotoksik ve nefrotoksik etki potansiyeli halotana göre daha da düşüktür. Önemli **bir sakıncası** sentezinin güçlüğü nedeniyle pahalı oluşudur.

İzofluran anestezisi esnasında serum fluorür konsantrasyonunun 12 mikromol/L düzeyine kadar çıktığı saptanmıştır. Artık kullanımından vazgeçilmiş olan enfluran ile anestezide gözlenen tavan değer ise 80 mikromol/L ve metoksifluran ile 200 mikromol/L idi. Böbrek fonksiyon bozukluğu, serum fluorür konsantrasyonu genellikle 50 mikromol/L düzeyinin üstüne çıktığında başlar ve 200 mikromol/L'nin üstünde belirgin derecede olur.

İzofluran etkinliğinin yeterliliği ve toksisitesinin diğer halojenli genel anesteziklere göre düşüklüğü nedeniyle ideal genel anesteziğe daha yakın sayılabilir. ABD'de ve İngilterede 2002 yılı itibariyle en yaygın kullanılan genel anestezik olduğu bildirilmiştir (Agnew ve diğ., 2002).

DESFLURAN

İzofluran gibi halojenli metil–etil eter yapılı olan bir genel anesteziktir; ondan farkı etil grubunun α–karbonu üzerindeki klor yerine fluor gelmiş olmasıdır. Kaynama noktası 23.5°C'dır ve oda temperatüründe gaz (buhar) halindedir. Tahriş edici değildir. Buhar basıncı çok yüksektir (22–23°C'de 700 mm Hg basıncı). Bu nedenle özel bir ısıtıcılı ve basınçlı vaporizatörle uygulanması gerekir. Oksijenle karışımı yanıcı veya patlayıcı değildir. Yağdaki, kandaki ve sudaki çözünürlüğü, azot protoksid hariç diğer uçucu genel anesteziklerinkinden çok daha düşüktür. Bu nedenle absorpsiyonu, dağılımı ve anestezi kesilince akciğerlerden itrahı, benzeri ilaçlara göre daha hızlıdır. Alveol içindeki ve kandaki konsantrasyonu, inspirasyon havasındaki konsantrasyona çok çabuk ulaşır. Çok çabuk indüksiyon yapar. Aynı şekilde, anestezi sırasında solunan desfluran konsantrasyonu artırılırsa veya azaltılırsa anestezinin derinliği çabuk değişir. Yaptığı anestezinin çabuk başlaması ve çabuk geçmesi nedeniyle poliklinik hastalarında tercih edilir. Ayılma süresi halotan ile olanın yarısı kadardır ve 5-10 dakikayı geçmez. Önemsiz ölçüde (%1'den az) metabolize edilir.

Desfluran'ın MAK'ı, azot protoksid hariç diğer bütün uçucu anesteziklerinkinden daha büyüktür (6–8). İndüksiyon için % 4–11 konsantrasyonunda inhale ettirilir ve 2–4 dakikada cerrahi anestezi düzeyine erişilir. İdame için azot protoksid eşliğinde solunum havasında % 2–6'lık konsantrasyonu yeterlidir.

İntrakranyal basıncı ve BOS basıncını yükseltir. Kardiyovasküler sistemi doza bağımlı bir şekilde deprese eder. Kan basıncını esas olarak vazodilatör etkisiyle düşürür; kalp üzerinde depresan etkisi belirgin değildir; kalp hızını artırır. Çizgili kasları direkt etkisi ile gevşetir. Diğer uçucu anestezikler gibi solunum hızını artırır, vantilasyon hacmini azaltır, dakika hacmi değişmez. Solunum havasındaki konsantrasyonu görece yüksek olduğu için indüksiyon sırasında öksürük, soluk–tutma, laringospazm, apne ve salivasyon gibi yan tesirleri görece sık olur. Bu durum, indüksiyon sırasında sakınca teşkil eder; bu nedenle başka bir ilaçla indükleme yaptıktan sonra idame için kullanılır. Bulantı ve kusma yapabilir. Belirgin bir hepatotoksik veya nefrotoksik etkisi yoktur.

SEVOFLURAN

Tıbbi kullanıma yukarıdaki ilaçlardan daha sonra (1990'larda) girmiş olan 7 fluor içeren metil–propil eter yapısında bir uçucu anesteziktir. Kaynama noktası 58.5°C olduğundan, oda sıcaklığında sıvıdır. Kokusu hoştur ve tahriş edici değildir. Oksijenle karışımı yanıcı veya patlayıcı değildir. Desfluranın aksine solunum yollarını tahriş etmez, öksürük ve diğer reaksiyonlara neden olmaz. Anestezi cihazında, solunan havadaki karbon dioksidi bağlamak için konulan soda laym (sodyum hidroksid) ile reaksiyona girer ve nefrotoksik etki potansiyeli olan bir madde (bileşik A) oluşturur.

Kan ve dokudaki çözünürlüğünün düşük olması (kan/gaz partisyon katsayısı 0.69) nedeniyle desfluran'a benzer; onun gibi çabuk absorbe edilir ve anestezi kesilince akciğerden hızlı itrah edilir. Bu nedenle indüksiyon, halotan indüksiyonuna göre daha çabuktur, anestezinin derinliğini kontrol altında tutmak daha kolay olur ve ayılma da çabuk olur. İndüksiyon için gereken konsantrasyonu %2-4'tür. Halotan'a göre vücutta daha az metabolize edilir (yaklaşık %3); fluorür açığa çıkması düşük derecede olur. Diğer uçucu genel anestezikler gibi kan basıncını doza (konsantrasyona) bağımlı bir şekilde düşürür. Bu etki birinci planda vazodilatasyon yapmasına, ikinci planda, myokardı deprese etmesine bağlıdır. Desfluranın aksine taşikardi yapmaz. Diğer uçucu genel anestezikler gibi, beyinde vasküler rezistansı düşürür, serebral kan akımını artırır. İntrakranyal basıncı artırma potansiyeli vardır; ancak hipokapninin (örneğin hipervantilasyonun) yaptığı basınç azalmasını engellemediğinden intrakranyal basınç yükselmesi; desfluran ile olan gibi, hipervantilasyon yapılarak önlenebilir. Çizgili kaslarda, diğer uçucu genel anestezikler gibi gevşeme yapar; bu direkt etkisine bağlıdır. Halotan ve izofluran gibi santral etkiyle gevşeme yapmaz. Bütün diğer uçucu genel anestezikler gibi, anestezi sırasında kullanılması gereken depolarizasyonsuz veya depolarizasyonlu blok yapan nöromüsküler bloke edici ilaç dozunu azaltır.

Her ne kadar soda laymla etkileşmesi sonucu oluşan bir metabolitinin nefrotoksik etki potansiyeli varsa da klinik denemeler bu bakımdan bir sorun oluşturmadığını göstermiştir. Bu metabolitin solunum havasında birikmesini önlemek için sevofluranın dakikada en az 2 litre taze gaz akımı ile uygulanması tavsiye edilir.

Enfluran: Çabuk indüksiyon yapan bir sıvı anesteziktir. Etki gücü halotanınkinin yarısı kadardır (MAK 1.68); bu nedenle halotanın iki katı konsantrasyonda inhale ettirilmesi gerekir. Özel olarak kalibre edilmiş buharlaştırıcı (vaporizatör) kullanılarak verilmesi gerekir. Solunum ve kalp-damar sistemi üzerinde güçlü deprese edici etkisi ve santral sinir sistemi üzerinde konvülsif etki potansiyeli vardır; EEG değişikliklerine neden olabilir. Daha iyi inhalasyon anesteziklerinin (desfluran ve sevofluran gibi) çıkmasıyla kullanımı azalmıştır. Özelliklerine Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.777).

Eter, trikloretilen ve kloroform: Artık kullanılmayan uçucu genel anesteziklerdir. Farmakolojik özelliklerine Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1700–01)

İNHALASYON GENEL ANESTEZİKLERİNİN PERİFERİK ETKİLERİ

Genel anestezikler, genel anestezi sırasında kanda oluşan konsantrasyon düzeyinde bile, nöronlar gibi eksitabl hücreler olan **kalpteki myokard ve iletim sistemi hücrelerini** de deprese edebilme potansiyeline sahiptirler. Halotan ve enfluran doza bağımlı negatif inotrop etki yaparlar. Eter, izofluran ve azot protoksidin, aşırı konsantrasyonlar hariç, böyle bir etkisi yoktur. Enfluran, izofluran ve azot protoksid kalbi hızlandırır; halotan ise kalbin atış hızını ge-

nellikle düşürür. Halotan ve enfluran, esas olarak kalp debisini azalttıkları için, izofluran ise damarlarda vazodilatasyon yaparak periferik damar rezistansını azalttığı için **arteriyel kan basıncını** düşürür. Eter kan basıncını düşürmez ve katekolamin salıverilmesini artırması nedeniyle yükselme yapabilir. İnhalasyonla yapılan genel anestezi sırasında kullanılan anestezik ne olursa olsun, **aritmi olasılığı** artar. Bunlar genellikle supraventriküler nitelikte selim aritmilerdir ve kalp debisinin azalması veya hipotansiyon gibi bir durum yoksa sorun oluşturmazlar. Hipoksi veya hiperkapni gibi vücutta katekolamin deşarjına neden olan bir durum yoksa, ventriküler aritmiler nadir görülür. Başta halotan olmak üzere halojenli hidrokarbon genel anestezikler, kalbin katekolaminlerin ve beta–mimetik etkili diğer sempatomimetik ilaçların aritmojen etkilerine duyarlığını artırırlar; anestezi sırasında bu ilaçların injeksiyonu ventrikül fibrilasyonuna kadar gidebilen ventriküler taşiaritmi olasılığını yükseltir. Onun için bu tür sempatomimetik ilaçlardan sakınmak gerekir. Anestezinin ikinci döneminde aşırı derecede katekolamin salgılanması, söz konusu etkileşme nedeniyle tehlike yaratabilir; yeterli bir premedikasyon bu olasılığı azaltır. Bu yönden güvenilir bir anestezik izofluran'dır; sözkonusu sakıncaları göstermez.

Genel anestezikler **böbrek kan akımını** ve **glomerüler filtrasyon hızını** azaltırlar. Reversibl oligüri yapabilirler; bu durum anestezi sırasında ve sonra i.v. fizyolojik sıvı infüzyonu ile önlenir. Karaciğer kan akımını da genellikle azaltırlar ve azalma bazen % 50'ye yaklaşabilir. Miyokardın oksijen tüketimi; kan basıncının düşmesi ve/veya miyokardın kontraktilitesinin azalması nedeniyle genellikle azaltılır. Halotan, enfluran ve azot protoksid serebral kan akımını artırarak intrakranyal basıncı ve BOS basıncını yükseltirler; bu durum intrakranyal lezyonu olan hastalarda sorun yaratabilir. Hiperventilasyon ve ona bağlı **hipokapni**, serebral vazodilatasyonu önlediğinden beyin lezyonu olan hastalarda, yukarıda sayılan ilaçlar hiperventilasyon eşliğinde uygulanmalıdırlar; diğer bir önlem anestezi boyunca beyin damarlarını büzen tiopental'in inhalasyon anesteziklerine yardımcı olarak ameliyat boyunca kullanılmasıdır. Hipokapni enfluranın serebral vazodilatör etkisini azaltırken, diğer taraftan EEG'de "diken ve dalga" kalıbına neden olan eksitasyon yapıcı etkisini ve bu sırada kaslarda myoklonik kasılma oluşturma potansiyelini artırır (özellikle inhalasyon havasındaki konsantrasyonu % 2'nin üstüne çıkmışsa). Yukarıda sayılan ilaçlar tarafından intrakranyal basıncın artırılması beyin ameliyatları sırasında da istenmiyen bir durumdur; bu durumda, adı geçen uçucu anestezikler yerine izofluran kullanılabilir.

Anestezinin üçüncü döneminde **solunum depresyonu** her zaman belirginleşebilir. Eğer hasta respiratöre bağlı değilse, mekanik respiratörle yardımlı veya kontrollu solunum yapılması gerekebilir. Genel anestezikler esas olarak **solunum derinliğini** (ventilasyon hacmini, "tidal volume") azaltırlar. Buna çoğu zaman solunum hızlanması eşlik eder ve bu nedenle solunum dakika hacmi genellikle azalmaz. Ancak enfluran, solunumun hızını da azalttığından halotan ve izoflurana göre solunumu daha fazla depresse eder. Solunumu en az deprese edenler azot protoksid ve eterdir; sonuncu ilaç aslında solunumu refleks olarak stimüle eder, buna karşın depresyon yenilemez.

Genel anestezinin indüksiyon ve ayılma döneminde **deliryum, gastro–özofageal reflu (refluks)** ve **kusma,** premedikasyon yapılmış olmasına karşın, sorun oluşturabilir. Refluks ve kusmanın en önemli tehlikesi asidik mide içeriğinin akciğere aspirasyonu ile boğulma veya aspirasyon pnömonisi yapabilmesidir.

Genel anestezi sırasında, **ısı düzenleyici merkezin** inhibisyonu sonucu ciltte vazodilatasyon olur ve cildin çıplak oluşu sonucu ısı kaybının artması nedeniyle **hipotermi** olabilir. Bundan dolayı postoperatif dönemde üşüme-titreme (shivering) olur. Meperidin injekte edilerek düzeltilebilir. Genetik predispozisyonu olan kimselerde ortaya çıkan **malign hipertermi** nadir görülen bir durumdur.

Azot protoksid hariç, diğer inhalasyon anestezikleri, doza bağımlı bir şekilde **uterusta gevşeme** yaparlar; bu nedenle doğum–sonu ve abortus–sonu kanamayı artırırlar.

Halotanın karaciğer ve böbreklerle ilgili organ toksisitesine bu ilaçla ilgili bölümde değinilmiştir.

İnhalasyon anesteziklerinin ameliyathane havasına az da olsa geçmeleri nedeniyle, onlara **hergün maruz kalan kişiler** (anestezist, cerrah, ameliyat hemşiresi ve diğer sağlık personeli) üzerinde **kronik toksik etkileri** çeşitli epidemiyolojik incemelere konu olmuştur. Deney hayvanlarında enfluran, halotan, azot protoksid, trikloretilen ve artık kullanılmayan divinileter ve fluoroksen'in **mutajenik** olduğu saptanmıştır. Ancak genel anesteziklerin ameliyathane personelinde mutajenik ve karsinojenik etki oluşturduğu gösterilmemiştir. Ameliyathanede çalışan **gebe kadınlarda** düşük (aborsiyon) insidensi, yüksek bulunmamıştır. Gebe kadınlar üzerinde yapılan ve uterus ile ilgili olmayan ameliyatlardan sonra gebeliğin geri kalan döneminde düşük oranı artar. Kanada'da genel anestezi ile ameliyat edilmiş 2565 gebe kadından ve ameliyat geçirmeyen aynı sayıdaki kontrol gebe kadınlardan doğan bebeklerde konjenital malformasyon sıklığı farklı bulunmamıştır; fakat birinci ve ikinci trimestrelerde ameliyat olanlarda spontan düşük oranı, özellikle jinekolojik ameliyat geçirenlerde biraz yüksek (göreli risk 1.5–2) bulunmuştur. Bu gözlemler gebelik sırasında genel anesteziklere maruz kalmanın, teratojenisite yönünden sorun oluşturmasa bile spontan düşük olasılığını yaklaşık 2 kez artırdığını gösterir. Uzun süren doğumlarda genel anestezi uzun süre uygulanmışsa yenidoğanda solunum depresyonu olur.

2. İNTRAVENÖZ GENEL ANESTEZİKLER

İntravenöz yoldan uygulandıkları için bunlara intravenöz anestezikler adı da verilir. **İndüksiyon yapmak amacıyla** sık kullanılırlar, daha seyrek olarak da cerrahi anestezinin idamesi için uygulanırlar.

Bunlar kimyasal yapılarına göre aşağıdaki gruplara ayrılırlar: **(i) Çok kısa etki süreli barbitüratlar:** Bunlar tiopental sodyum (Pentothal), metoheksital sodyum (Bre-

vital), tiamilal sodyum (Surital), heksobarbital sodyum (Evipan) ve tiobarbital sodyum (Kemithal)'dır. İçlerinde en fazla kullanılan ve Türkiye'de bulunan **tiopental sodyum**'dur. **(ii) Ketamin:** Disosiyatif anestezi oluşturan, bu özelliği ile diğer katı genel anesteziklerden ayrılan ve bazı özel durumlarda tercih edilen bir anesteziktir. **(iii) Kısa etkili güçlü opioidler: Fentanil, sufentanil, remifentanil** ve **alfentanil** gibi etkisi çabuk başlayan ve kısa süren opioidler, **yüksek riskli hastalarda** anestezinin indüksiyonu, anestezi sırasında analjezinin güçlendirilmesi için ve ayrıca dengeli anestezide veya nöroleptanaljezi ve nöroleptanestezide kullanılırlar. **(iv) Benzodiazepinler:** Bunlardan beyin üzerindeki etkisi diğer benzodiazepinlere göre çok çabuk başlayan ve çok kısa süren midazolam halen kullanılır. Orta etki süreli **flunitrazepam** da genel anestezi indüksiyonu için kullanılabilir. Bazı özel durumlarda ve seyrek olarak, uzun etkili benzodiazepin olan diazepam kullanılır. **(v) Propofol:** Fenol türevi yeni bir intravenöz anesteziktir. Etki profili tiopentalinkine benzer. **(vi) Etomidat:** Farmakolojik etki profili bakımından tiopentale benzeyen karboksilli imidazol türevi bir ilaçtır.

Katı genel anesteziklerin **farmakokinetik** bakımdan en önemli özellikleri fazla lipofilik ilaçlar olmaları nedeniyle, beyine çok hızlı girmeleri ve i.v. injeksiyondan sonra oluşan plazma düzeyi profillerinin **trifazik veya tri–eksponensiyel** olmasıdır. **İlk fazın** (dağılım fazı) yarılanma ömrü birkaç dakika, **ikinci fazınki** (redistribüsyon fazı) yaklaşık 15–30 dakika ve **son fazınki (eliminasyon fazı,** bkz. s.x778) birkaç saat veya daha fazladır. Anestezinin kısa sürmesi beyinden ilacın redistribüsyonla uzaklaştırmasına bağlıdır; beyinden uzaklaşan ilaç geçici bir süre çizgili kas, yağ dokusu ve diğer dokularda toplanır. **Etki süresi** ile yakından ilgili bir parametre, **redistribüsyon fazının yarılanma ömrüdür.** Bu ilaçların eliminasyonu, etki süresinden bağımsız bir hızda karaciğerde biyoinaktivasyon şeklinde olur. Redistribüsyon olayı 4. Konuda ve aşağıda tiopental bağlamında açıklanmıştır.

İntravenöz genel anestezikler bir veya birkaç doz değil de uzun süre (saatlerce süren ameliyatlarda genellikle i.v. infüzyonla **sürekli**) verilirlerse, vücutta (özellikle yağ dokusunda) **birikirler.** İlaç kesilmesinin ardından ilacın **eliminasyonunun yarılanma zamanı,** ilacın verilme süresine ve toplam doza bağlı olarak uzar; bu parametreye **bağlama–duyarlı yarılanma zamanı ("context-dependent half-time")** denilir (uzamaya neden olan yukarıdaki iki durum bu deyimde ifade edilen bağlamlar olur). Bu nedenle uzun süren ameliyatlardan sonra **ayılma (toparlanma) dönemi** uzar. Bu değer **midazolam için** i.v. infüzyon 1, 2 ve 3 saat sürmüşse sırasıyla yaklaşık 30, 40 ve 65 dakikadır (Piyush ve diğ. 2011). Yarılanma ömrü ve rezidüel etkinin uzaması ilaca göre değişir. Az lipofilik olan ketamin, propofol ve etomidatla uzama fazla olmaz. Tiopental, midazolam ve diazepamla uzama fazla belirgindir. Uzun süren uygulamadan sonra ilaç kesilince, hastanın yeterli bir süre göz altında tutulması gerekir.

Katı genel anestezikler içinde en fazla kullanılan ve üzerinde en fazla deneyim elde edilmiş olan ilaç tiopental sodyum'dur. Diğer ilaçlar indüksiyon aracı olarak bir veya birkaç noktada tiopentale üstünlük gösterseler bile genelde bir üstünlükleri yoktur; özel kullanılış yerleri olan ketamin ve kısa etkili opioidler bu karşılaştırmanın dışındadır.

TİOPENTAL

Kısa etki süreli bir hipnotik ilaç olan pentobarbital'in tiyo türevidir. Çok kısa etki süreli barbitüratlar arasında en sık kullanılan ve üzerinde en fazla deneyim kazanılmış bulunan bir ilaçtır. Beyaz renkte ve suda çözünmeyen bir bileşiktir. Sodyum tuzu suda çözündüğünden tıpta bu şekli kullanılır. Sulu solüsyon halinde stabil olmadığından, ampullerde steril toz halinde (0.5 ve 1 g miktarında) bulunur ve kullanılacağı zaman steril distile su ile % 2.5'luk solüsyon oluşturacak şekilde çözülür. Bu solüsyondan i.v. olarak yarım veya 1 dakika içinde 2–5 ml injekte edilmesi 30–40 saniye içinde hipnoz hali oluşturur ve daha sonra genel anesteziye sokabilir. Erişkinlerde ortalama dozu 500 mg'dır. Doz hastanın cüssesine göre ayarlanır; ayrıca, bireylerin duyarlığı oldukça farklıdır. Kadınlar genellikle erkeklerden daha duyarlıdır; duyarlık yaşa göre de değişme gösterir; gençler orta yaşlılardan ve yaşlılardan daha az duyarlıdırlar. İntravenöz dışında başka bir yoldan injekte edilmemeli ve i.v. injeksiyon için % 2.5'tan daha yukarı konsantrasyondaki solüsyon kullanılmamalıdır. İnjekte edilmeden önce resusitasyon ve endotrakeal intubasyon için gerekli alet ve cihazlarla oksijen tüpü hazır bulundurulmalıdır. Bu konuda deneyimi olmayan hekimler tarafından kullanılmamalıdır.

Tiopental sodyum 15 dakika veya daha kısa süren cerrahi girişimlerde tek genel anestezik olarak kullanılabilir; bunun dışında, indüksiyon yapmak için kullanılır ve sonra asıl genel anestezik uygulanmaya başlanır.

Tiopental sodyum ile **indüksiyon çok kısa sürede** olur ve eksitasyon devresi saniye ile ölçülebilecek kadar çabuk geçilir. Tek dozun yaptığı **genel anestezi yarım saatten daha kısa sürer.** İlacın analjezik etkisi yoktur; hatta ufak dozlarda verildiğinde veya olağan dozda verilmesi halinde başlangıçta, hiperaljezik etkisi olduğu bildirilmiştir. Narkozla birlikte analjezi de istenilen durumlarda tek başına kullanılması tavsiye edilmez; başta azot protoksid olmak üzere bir inhalasyon anesteziği ile birlikte kullanılır. Tiopental çizgili kaslarda yeterli bir gevşeme yapmaz; bunun için ilave olarak nöromüsküler bloke edici bir ilaç verilmesi gerekir. Tiopental ile indüksiyon sırasında öksürük, geçici apne ve laringospazm meydana gelebilir. İlacın **solunum merkezi** üzerindeki depresan etkisi oldukça güçlüdür. Bu merkezin CO_2'nin stimülan etkisine karşı duyarlığını azaltır; kemoreseptörler üzerinden olan solunum stimülasyonunu ise ancak yüksek dozlarda inhibe edebilir. Tiopental'in olağan dozda i.v. verilmesinden sonra solunum dakika hacmi belirgin derecede azalır; ventilasyon hacmi azalmış, solunum yüzeyelleşmiş ve hızı artmıştır.

Tiopental **kardiyovasküler sistemde** belirgin etkiler yapar. Vazomotor merkezi deprese eder; ancak arteriyoller üzerinde direkt büzücü etkisi olduğu için, total periferik damar rezistansını artırabilir. Termoregülatör merkezin fel-

ci nedeniyle cilt damarlarını genişletir ve hipotermi yapabilir. Kalp kontraktilitesini ve kalp debisini azaltır; taşikardi oluşturabilir. Kan basıncında düşme meydana getirir, düşme hipertansiyonlu hastalarda özellikle belirgindir. Cerrahi anestezi sırasında pupillalar normal genişlikte veya miyozis halinde olabilir. Bu dönemde anestezi derinliğinin en iyi göstergesi solunum depresyonunun derecesidir. Diğer barbitüratlar gibi serebral kan akımını, beyin metabolizma hızını (oksijen tüketimini) ve intrakranyal basıncı düşürür.

EEG'de tiopental'in i.v. verilmesinden sonra, başlangıçta kısa süre bir aktivasyon hali (düşük voltajlı hızlı aktivite) belirebilir. Bu; ilaç tarafından asandan retiküler aktifleyici sistemin deprese edilmesinden önce, mezensefalik retiküler formasyonda bulunan ve korteks üzerinde inhibitör etki gösteren bir noktanın deprese edilmesine yani disinhibisyona bağlı olan, kısa süren ve paradoksik gibi gözüken bir olaydır.

Tiopentalden **ayılma** sırasında hastada huzursuzluk, hiperaktivite ve deliryum hali bazen gelişebilir; bu olay, ilacın düşük konsantrasyonda hiperaljezik (antianaljezik) etki yapması sonucu hastanın ağrı duyumsaması ile ilgili olabilir.

Tiopental, yağ/su partisyon katsayısının yüksekliği nedeniyle beyine çabuk nüfuz eder. İntravenöz verilişi izleyen ilk dakika zarfında beyinde en yüksek konsantrasyonda bulunur. Beş dakika sonra konsantrasyon, başlangıçtaki maksimum düzeyin aşağı yukarı yarısına ve yarım saat sonra % 10'una iner. Tiopental ve benzeri ilaçların santral sinir sistemi üzerindeki etkisinin çok kısa olması, ilk zamanlar bunların vücutta çabuk yıkılmasına yorulmuştur (atfedilmiştir). Sonra bunun doğru olmadığı anlaşılmıştır. Bu ilaçlar adipoz dokuya da beyine olduğu kadar fazla nüfuz etme potansiyeline sahip oldukları halde, bu dokudan geçen kan akımının beyinden geçene göre çok düşük olması nedeniyle yağ dokusunda hızlı bir şekilde toplanamazlar. Beyinden çıktıktan sonra, görece büyük bir dağılım kompartmanı oluşturan çizgili kaslara geçerler. İntravenöz injeksiyondan hemen sonra tiopental beyinde toplanır, sonra redistribüsyona uğrayarak yağ dokusu ve çizgili kas dokusuna geçer. Beyindeki etkisinin kısa sürmesi çabuk redistribüsyona uğrayıp beyinden uzaklaşmasına bağlıdır. Uzun süre tiopental verildiğinde yağ dokusunda toplanan ilaç miktarı yüksek değerlere erişebilir. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle eliminasyona uğrar ve eliminasyon yarılanma ömrü 9–12 saat kadardır.

Tiopental **rutin genel anestezi dışında aşağıdaki indikasyonlarda da** kullanılır: (i) Analjezik ve kas gevşetici ilaçlarla birlikte dengeli anestezi yapılması. (ii) Lokal anesteziklerle yapılan bölgesel anestezi sırasında hipnozis durumu oluşturulması. (iii) İnhalasyon anestezisi, lokal anestezi ve diğer bazı durumlarda ortaya çıkan konvülsiyonların acil olarak kontrol altına alınması. (iv) İntrakranyal basıncı yükselmiş nöroşirürjik hastaların tedavisi. (v) Psikiyatrik hastalarda narkoanaliz ve narkosentez yapılması ve afektif bozukluğu olan hastalarda yapılan elektrokonvülsiyon uygulamasında konvülsiyonun önlenmesi.

Barbitüratlara alerjisi olanlarda, status astmatikus'ta, latent veya belirgin porfiria'lılarda ve i.v. veriliş için uygun bir ven bulunamayan hastalarda **kesinlikle kontrindikedir**. Porfiria'lı hastalarda barbitürat verilmesi hastalık belirtilerini artırır veya gizli porfiria'yı ortaya çıkarır; ayrıca şiddetli solunum depresyonuna neden olur. Aşağıdaki durumlarda **göreli kontrindikasyon** vardır: ağır kardiyovasküler hastalıklar, hipotansiyon veya şok, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu, üremi, miksödem, astma, myastenia gravis, ağır anemi ve Addison hastalığı gibi patolojik durumlar, aşırı premedikasyon gibi barbitüratların depresif etkilerine duyarlığı artıran durumlar ve gebelik. Tiopental i.v. injekte edilirken solüsyonun **cilt altına kaçmasından** veya yanlışlıkla arter içine injekte edilmesinden sakınılmalıdır. Kaçtığı bölgede dökülme ve artere kaçmışsa arterit, tromboz ve gangren yapabilir.

Tiopental sodyum ve benzeri ilaç solüsyonlarına süksinilkolin, prokain, hidrokortizon veya efedrin katılması çöküntüye neden olur. Sayılan ilaçlarla çok kısa etki süreli barbitüratlar arasında **farmasötik geçimsizlik** vardır.

Metoheksital: İntravenöz genel anestezik olarak kullanılan diğer bir çok–kısa etkili barbitürattır. Tiopentale üstünlüğü yoktur.

MİDAZOLAM

İmidazol grubu içeren bir benzodiazepindir. Klinikte kullanılan benzodiazepin türevi ilaçlar içinde suda çözünen ve genel anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk türevdir; maleat ve hidroklorür tuzu halinde hazırlanmıştır. Midazolam'ın ampul içindeki injeksiyonluk solüsyonunun pH'si 3,5–4'tür; i.v. injeksiyondan sonra dolaşıma girer girmez plazma tarafından pH tamponlandığı için midazolam molekülünde halka kapanması olur ve bu ilaç diğer benzodiazepinler gibi lipofilik duruma geçer.

Midazolam, tiopental gibi genel anestezinin başlangıcında i.v. yoldan **indüksiyon yapmak** için kullanılır; ayrıca kardiyoversiyon, endoskopi ve benzer girişimlerde **intravenöz sedatif** olarak kullanılır. Analjezi yapmaz. Sedatif etki yapan düşük dozda sedasyonla birlikte amnezi yapar. Ağız yolundan verildiğinde çabuk başlayan ve kısa süren **hipnotik etki** oluşturur. Hipnotik etkisinin başlama süresi diazepaminkinin yarısı kadardır; bolus (i.v.) injeksiyondan sonra sedatif etkisinin devam süresi onunkine yaklaşık olarak eşittir.

Kan–beyin engelini hızlı bir şekilde geçer; genel anestezik etkisi i.v. injeksiyondan sonra 30–100 saniye içinde başlar. Oral verildiğinde mide–barsak kanalından çabuk absorbe edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Karaciğerde hidroksillenmek suretiyle metabolize edilir; hidroksimetil metaboliti etkin bir türevdir. Tiopental gibi redistribüsyona uğrar ve anestezik etkisinin sona ermesi, redistribüsyon sonucu beyinden çabuk uzaklaşmasına bağlıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1–4 saat) ve bireyler arasında görece fazla değişkenlik gösterir.

Tiopental'den farklı olarak laringospazm ve bronkokonstriksiyona sık neden olmaz. İnjeksiyon yapılan veni tahriş etmez. Solunum merkezi üzerinde daha uzun süren bir depresyon yapar, sedatif etkisi de daha uzun sürer. İnt-

ravenöz injeksiyonu görece sık, solunum depresyonu ve apne yapar; buna bağlı ölüm bildirilmiştir. Bu nedenle i.v. midazolam sadece, resusitasyon olanakları bulunan yerlerde kullanılmalıdır. Hemodinamik yan tesirleri tiopentalinkilere benzer. Midazolamın önemli bir sakıncası, anestezik etkisine duyarlığın kişiden kişiye fazla değişmesidir; bu nedenle **i.v. dozunun titre edilmesi** gerekir.

İndüksiyon için erişkinlerde tavsiye edilen ortalama dozu 2.5 mg'dır; 10 saniyeden daha kısa bir sürede injekte edilmemelidir. Premedikasyon için en az 30 saniye sürecek şekilde 1 mg injekte edilir. Premedikasyon dozu i.m. olarak da injekte edilebilir.

KETAMİN HİDROKLORÜR

Halüsinojen bir madde olan **fensiklidine** kimyaca benzer. Kimyasal adı sikloheksilamindir. Ketamin intravenöz veya intramüsküler injekte edildiğinde **disosiyatif durum** denilen, katalepsiye benzeyen bir "çevreden kopma" durumu oluşturur. Hasta uyanık gibi gözükür; fakat bilinç kaybolmuştur, hareketsizdir, analjezi nedeniyle ağrılı uyarılara yanıt vermez ve amnezi içindedir. Ketamin'in oluşturduğu anestezi tipine **disosiyatif anestezi** denir. Ancak anesteziyi izleyen ayılma döneminde ileride belirtildiği gibi eksitasyon ve psikoz belirtileri ortaya çıkar. İntravenöz injeksiyondan sonra bilinç kaybı 10–15 dakika ve analjezi 40–45 dakika kadar sürer. Premedikasyon olarak diazepam veya barbitürat verilmişse ketamin kolayca uyku oluşturur. SSS'deki nöronlarda glutamat NMDA reseptörlerini non-kompetitif bir şekilde bloke eder (bkz. 54. Konu). Ketaminin primer etki yeri beyin sapının retiküler aktive edici sistem değil, olasılıkla korteks ve limbik sistemdir.

Ketamin intramüsküler yoldan verildiğinde bile çabuk indüksiyon yapar. Kardiyovasküler depresyon yapmadığı için, böyle bir depresyonun sakıncalı olduğu kanama ve şoklu olgularda ve barbitürat kullanılmasının kontrindike olduğu olgularda indüksiyon için tercihan kullanılır. **Güçlü analjezik etki** yapar. Yeterli derecede kas gevşemesi yapmaz. Ancak D-tübokürarin'in nöromüsküler bloke edici etkisini (fakat pankuronyumunkini veya süksinilkolininkini değil) potansiyalize eder. Solunum üzerinde belirgin bir depresyon yapmaz; sadece i.v. injeksiyonun başlangıcında kısa süren bir depresyon oluşturabilir. Solunum yollarının direncini artırmaz; fakat dış salga bezlerinin salgısını artırır ve antikolinerjik bir ilaçla premedikasyon yapılmasını gerektirir. Astmalı hastalarda kullanılabilir. Santral etkiyle **sempatoadrenal stimülasyon** yaptığı için kan basıncını, kalp atış hızını ve kalp debisini belirgin şekilde artırır. Beyin kan akımını, oksijen tüketimini ve intrakranyal basıncı artırdığından beyin ameliyatları için genellikle sakıncalıdır.

Ketamin **küçük cerrahi girişimler sırasında,** uygun premedikasyondan sonra genel anestezik olarak (özellikle çocuklarda) tek başına kullanılabilir. Büyük girişimlerde indüksiyon dışında kullanılmaz. Sadece ketamin verilmiş bir hastada, laringospazm riski nedeniyle intubasyon yapmaya kalkışılmamalıdır; intubasyon gereken durumlarda birlikte nöromüsküler bloke edici bir ilaç uygulanmalıdır. Maskesiz anestezi sağladığı için yüzde yapılan cerrahi girişimlerde, yanık olgularında ve bulantı–kusma yapmadığı için, tok karna ameliyat etme zorunda kalınan acil olgularda **tercih edilir.**

Ketamin, **indüksiyon için** genellikle 1–4.5 mg/kg (ortalama 2 mg/kg) dozunda i.v. injekte edilir. Gerekirse yarım dozla idame yapılabilir. İntramüsküler yoldan indüksiyon dozu 6.5–13 mg/kg'dır. İndüksiyon ve idame için i.v. infüzyonla da verilebilir. Yanıklı hastalarda pansman değiştirmek için analjezi yapmak amacıyla 2 mg/kg i.m. verilebilir. Yoğun bakım birimlerinde hastada devamlı sedasyon ve analjezi yapmak için dakikada 3 μg/kg hızında i.v. infüzyonla verilebilir.

Ketamin'in **en önemli sakıncası** ayılmanın olaylı olmasıdır. Ayılma sırasında halüsinasyonlar, korkulu rüyalar, dezoriyantasyon, deliryum ve eksitasyon gibi belirtilerle kendini gösteren geçici bir **psikoz hali** sık görülür. Bu durum erişkinlerde çocuklardan daha sık meydana gelir. İndüksiyondan önce i.v. droperidol veya anesteziden sonra 150 mg i.v. tiopental verilmesi bu belirtileri önleyebilir. Ayılma sırasında hastanın eksite edilmesi, söz konusu belirtileri şiddetlendirir. Kaslarda rijidite, laringospazm ve istem-dışı hareketler oluşturabilir. SSS'de elektriksel etkinliği artırır, fakat konvülsiyon yapmaz. Serebrospinal sıvı basıncını artırır; göz-içi basıncında hafif artma yapabilir. Seyrek olarak bulantı ve kusma oluşturur.

PROPOFOL

Kimyaca 2,6-diizopropilfenol'dur. Fiziksel niteliği bakımından bir sıvı yağdır ve % 1'lik emülsiyon şeklinde anestezide kullanılır. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü tiopentalinkinden kısadır (5–10 saat). Anestezik etkisi, onunki gibi, eliminasyonla değil redistribüsyon suretiyle sona erdiğinden etki süresi eliminasyon yarılanma ömründen beklenene göre çok kısadır.

Yavaş intravenöz injeksiyonla (2.5 mg/kg dozunda) verilerek anestezi indüksiyonu için kullanılır. Bu amaçla genellikle **fentanil** (6 μg/kg) **veya benzeri bir opioid ilaçla** birlikte injekte edilir. Etkisi tiopentalinki kadar çabuk (40–50 saniyede) başlar. Anesteziden ayılma tiopental anestezisinden ayrılmaya göre daha çabuk olur; rezidüel sedasyon minimal derecede olur. Solunumu görece fazla deprese eder. Kalp debisini azaltması ve vazodilatör etkisi nedeniyle kan basıncını fazla düşürür. Kalp atış hızında refleks artma yapar.

ETOMİDAT

Barbitürat türevi olmayan, fakat farmakolojik profili bakımından tiopental'e benzeyen bir intravenöz genel anesteziktir. Etkisi çabuk (1 dakika içinde) başlar ve tek dozunun yaptığı anestezi 6–8 dakika kadar sürer; ayılma çabuk (2–3 dakikada) olur. Etki süresi ve ayılma süresi tiopentalinkinden kısadır. Redistribüsyona uğrar; ayrıca karaciğer ve plazmada çabuk yıkılır. Kardiyovasküler sistem ve solunum üzerindeki etkileri minimal derecededir. Beyin kan akımını ve intrakranyal basıncı azalttığı için **nöroşirürjik girişimler** için tercih edilir. Periferik damar rezistansını belirgin bir derecede etkilemez. Analjezi yapmadığı için, analjezik premedikasyon yapılmamışsa, intubas-

yon veya cerrahi uyarılar taşikardi ve kan basıncında yükselme yapabilir; öksürük, hıçkırık ve istek–dışı myoklonik kasılmalara neden olabilir. Bu nedenle **genellikle fentanil veya benzeri bir opioid ilaç ile** kombine kullanılır. Kısa süreli (30 saniyeye kadar) apne yapabilir. Tiopentalden farklı olarak, nadiren laringospazm yapar ve yanlışlıkla intraarteriyel injeksiyonu sorun yaratmaz.

Etomidat, fentanil veya benzeri bir ilaçla birlikte **kısa süreli girişimler**de genel anestezik olarak kullanılır; gereken durumlarda dozu tekrarlanarak süre uzatılabilir. Ayrıca uygun bir premedikasyondan sonra anestezi indüksiyonu için kullanılır. 0.2–0.6 (ortalama 0.3) mg/kg dozunda yavaş i.v. injeksiyonla verilir. Yapılacak girişim intubasyon gerektiriyorsa nöromüsküler bloke edici ilaç da (1.5 mg/kg süksinilkolin gibi) verilir. Gerektiğinde idame için 0.1–0.2 mg/kg dozunda tekrarlanır veya 10–40 μg/kg/dak hızında i.v. infüzyonla verilir.

Yukarıda belirtilen yan tesirlerden başka bazen yüzde ve boyunda kızarma ("flushing") yapabilir; fakat histamin salıverilmesine neden olmaz. Postoperatif dönemde tiopentalden daha sık olarak bulantı ve kusma yapar. Uzun süren infüzyonu adrenal kortekste steroidojenezde tehlikeli derecede inhibisyon (Addison–benzeri durum) yapar; bu, ACTH ile düzeltilmeye dirençlidir.

GÜÇLÜ KISA ETKİLİ OPİOİDLER

Fentanil, Sufentanil, Alfentanil ve Remifentanil

Bu dört ilaç meperidin türevi olan narkotik analjezikler (opioidler)'dir. Gravimetrik etki güçleri morfin ve meperidine göre çok yüksektir. Morfin'in gravimetrik etki gücü 1 kabul edilirse, sufentanilinki yaklaşık 1000, remifentanilinki 300, fentanilinki 100 ve alfentanilinki 15'tir. Meperidininki ise yaklaşık 0.1'dir. Etki süreleri ise sufentalininki yaklaşık 15, remifentanilinki 10, fentanilinki 30 ve alfentanilinki 20 dakikadır. Remifentanilin en kısa etkili olmasının nedeni, kan ve dokularda esterazlar tarafından hızla yıkılmasıdır. Kendi aralarında da güç farkı gösterirler; fentanil ile kıyaslandığında sufentanil ondan yaklaşık 10 kez daha güçlü, alfentanil ise yaklaşık 3–4 kez daha az güçlüdür. Bu nedenle eşit–analjezik i.v. dozları, yaklaşık olarak fentanil için 2 μg/kg, sufentanil için 0.2 μg/kg ve alfentanil için 6 μg/kg ve remifantanilinki 1 μg/kg'dır.

Karaciğerde tüme yakın bir oranda metabolize edilerek inaktive edilirler. Ancak SSS üzerindeki **etkilerinin sona ermesi,** metabolik inaktivasyondan ziyade, **redistribüsyonla beyinden uzaklaştırılmalarına** bağlıdır. Buna karşın yaşlılarda ve karaciğer fonksiyon bozukluklarında dozlarının azaltılması gerekir. Ancak uzun süre (saatlerce) infüze edilmişlerse vücutta birikirler ve infüzyonu kestikten sonra etkilerinin kaybolması, metabolizma hızları ile ters orantılı bir şekilde uzar; en az uzama remifentanil ile olur. **İntravenöz injeksiyondan sonra, maksimum analjezik etki** alfentanil ile 1–3 dakika içinde ortaya çıkar; diğerleri ile bu süre biraz daha (10 dakikaya kadar) uzundur. Bu ilaçların (fentanil hariç) etki süresi, anestezinin indüksiyonu için sık olarak kullanılan **tiopentalininkine eşit veya biraz daha** uzundur; fentanilin etkisi doza göre değişmek üzere 0.5–2 saat kadar sürer. Anestezi sırasında yapılan son injeksiyondan sonra etkinin, solunum depresyonu dahil, geçmesi alfentanil verildiğinde çok çabuk olur. Etki süresinin kısalığı nedeniyle, bu ilaçlar uzun süren anestezi sırasında, ağrılı stimuluslara karşı refleks yanıtın geri dönmesini önliyecek şekilde ve bu bakımdan hasta izlenerek **yinelenen dozlarda** verilirler.

Söz konusu ilaçlar anesteziyolojide **aşağıdaki amaçlar için kullanılırlar:**

(i) **Anestezinin indüksiyonu:** Bu amaçla etkisi en kısa sürede başlayan alfentanil ve remifentanil diğerlerine göre daha kullanışlı ve yararlı olabilir. Bu amaçla fentanil 6 μg/kg i.v. injeksiyonla ve midazolam, propofol, etomidat veya benzeri bir i.v. genel anestezikle birlikte kullanılır. Remifentanil 1 μg/kg verilir. (ii) Rutin genel anestezide veya **dengeli anestezide diğer ilaçlarla birlikte genel anestezinin ve analjezinin idamesi:** Bu amaçla yinelenen dozlarda kullanılırlar. Kalp ameliyatlarında ve cerrahi uyarılara karşı sempatoadrenal yanıtın **inhibe edilmesi** istenilen diğer ameliyatlarda yüksek dozda kullanılırlar. (iii) Diğerlerine göre uzun etkili olan fentanil, cerrahi girişimden 30–60 dakika önce 0.05–0.1 mg toplam dozunda i.m. injekte edilmek suretiyle **anestezi premedikasyonu** için kullanılır. (iv) Alfentanil cerrah polikliniğinde kısa girişimler için **analjezi** amacıyla kullanılabilir. (v) Alfentanil yoğun bakım birimlerinde, yardımlı (mekanik) solunum uygulananlarda **spontan solunumu baskılamak** için 4 güne kadar i.v. infüzyonla kullanılabilir.

Bu ilaçların **iki önemli yan tesirleri**nden biri solunum merkezinin depresyonuna bağlı solunum yavaşlaması veya apne ve diğeri i.v. olarak ve özellikle hızlı verildiklerinde belirgin olan genel çizgili kas tonusu artması (rijidite)'dir. İlk yan tesir, hastaya anestezi sırasında genellikle yardımlı veya aletli solunum yaptırıldığı için genelde sorun oluşturmaz. Fakat ikinci yan tesir, göğüs kaslarının rijiditesi nedeniyle göğüs kafesinin uyuncunu ve ventilasyonu bozar. Kas tonusundaki artma bu grup ilaçların santral etkisine bağlıdır; i.v. verilen morfin ve meperidin ile de olabilir. **Rijidite,** azot protoksidle birlikte kullanılma halinde daha belirgin, halotan ve diğer sıvı anesteziklerle daha hafif olur; tiopental ile veya benzodiazepinlerle ya da depolarizasyonsuz blok yapan nöromüsküler bloke edicilerle önlenir. Diğer yan tesirleri sempatik tonusun santral etki ile azaltılmasına bağlı hipotansiyon ve vagal stimülasyona bağlı bradikardidir. Ancak bu ilaçlarla kalp debisinde genellikle bir azalma olmaz. Bulantı ve kusmaya da neden olurlar.

3. ÖZEL KOMBİNASYON ANESTEZİLERİ

Genel anestezik ilaçları; **opioidler (narkotik analjezikler)** ile kombine etmek suretiyle yapılan özel anestezi şekilleridir. Kombinasyona, klasik genel anestezide olduğu gibi, çok kısa etki süreli bir barbitürat (tiopental) ve nöromüsküler bloke edici bir ilaç da katılabilir. Kombine anestezi için kullanılan **temel genel anestezik,** esas olarak **azot protoksid**dir.

Kombinasyon anestezisinin **iki şekli vardır:** (i) Dengeli anestezi, (ii) Nörolept anestezi.

DENGELİ ANESTEZİ

Azot protoksid inhalasyonuna ilave olarak, intravenöz yoldan anestezi süresince uygun aralıklarla bir **opioid** (genellikle fentanil veya türevleri ya da morfin) ve **bir çok-kısa etki süreli barbitürat** (genellikle tiopental sodyum) ve duruma göre bir nöromüsküler bloke edici ilaç vermek suretiyle yapılan genel anesteziye dengeli anestezi denilir. Anesteziden önce bir narkotik analjezik verilerek premedikasyon yapılır. Duruma göre (eğer nöromüsküler bloke edici ilaç verilmiş ise mutlaka) aletli solunum uygulanır.

Dengeli anestezinin **temel ilkesi ve hareket noktası,** anestezinin dört amacını bunların her birine uygun düşen birer ilaçla ve onların minimum dozu ile sağlamaktır. Böylece tek bir ilaçla yapılan anestezideki, bir amacı sağlarken diğerleri ile ilgili olayların aşırı derecede ve toksisite riski pahasına oluşturulması gibi istenmeyen bir durum önlenmiş olur.

Kısa süreli cerrahi girişimlerde sık olarak yapılan **bir dengeli anestezi örneği** aşağıdaki gibidir: İndüksiyondan önce ilk ilaç olarak fentanil 1–2 μg/kg (veya 0.2–0.3 μg/kg sufentanil veya eşdeğer dozda **alfentanil**) i.v. injekte edilir. Sonra 4 mg/kg i.v. **tiopental** ile yapılan indüksiyonun ardından "% 70 **azot protoksid** + % 30 oksijen karışımı" ile inhalasyon başlatılır. Daha sonra ağrılı uyarıya karşı reaksiyon (kıpırdama, nabızda ve kan basıncında artma, pupilla dilatasyonu, terleme gibi) ortaya çıktığında idame için 1–2 mg/kg tiopental ve 0.25–0.5 μg/kg fentanil (veya 0.05–0.1 μg/kg sufentanil ya da benzeri) verilir. İlk zamanlar dengeli anestezide narkotik analjezik olarak **meperidin** kullanılmıştır; fakat yüksek dozda, myokard depresyonu yapması nedeniyle daha sonra onun yerine fentanil ve benzerleri tercih edilmiştir. Kalp ameliyatlarında ve fazla-riskli hastalarda narkotik analjezik olarak **morfin** de tercih edilir; çünkü bu ilacın yüksek dozuyla bile myokardın fonksiyonlarında ve dolaşımın dinamiğinde istenmiyen bir bozukluk olmaz ve kalp debisini yüksek düzeyde tutmak mümkün olur. Dengeli anestezide morfin 1–3 mg/kg i.v. dozunda 15–20 dakika süren yavaş injeksiyonla kullanılır. Söz konusu durumlarda morfin yerine görece yüksek dozda fentanil (50–100 μg/kg i.v. veya daha fazla) veya sufentanil (8 mg/kg i.v. veya daha fazla) verilebilir; bunlar belirtilen dozlarda, azot protoksidin yapabileceği kardiyovasküler depresyonu azaltırlar veya önleyebilirler. Dengeli anestezide dozlama genellikle ampiriktir. Anestezistin deneyimine ve hastanın gereksinimine göre ayarlanır.

Ameliyattan sonra narkotik analjeziğin solunum ve bilinç üzerindeki rezidüel etkisini kaldırmak için hastaya narkotik antagonisti **nalokson** injekte edilebilir. Ancak böyle bir uygulamanın bazı **sakıncaları** da vardır: postoperatif analjeziyi engeller ve sempatik aktiviteyi artırarak aritmi ve kalbin yaptığı işte artma oluşturabilir. Nalokson uygulanmışsa, ameliyat sırasında kullanılan narkotik analjeziğin rezidüel depresan etkisinin, naloksonun antagonist etkisinden daha uzun devam edebileceği ve nalokson injeksiyonu tekrarlanmazsa depresyonun geri geleceği daima hatırda tutulmalıdır.

Narkotik analjezik kullanmak suretiyle yapılan ve nöromüsküler bloke edici ilaç kullanılmasını gerektirmeyen kısa süreli girişimler için spontan solunum yeterli olabilir. Bunun dışında yukarıda belirtildiği gibi, **yardımlı veya kontrollu ventilasyon** yapılması, tavsiye edilir. Nöromüsküler bloke edici ilaç ve/veya yüksek doz narkotik analjezik kullanılırsa, bu tavsiyeye kesinlikle uyulur.

Dengeli anestezinin **iyi yönleri,** kardiyovasküler sistemi deprese etmemesi, ayılmanın genellikle çabuk ve olaysız olması, hepatotoksisitenin söz konusu olmayışı ve patlama tehlikesinin bulunmayışıdır.

NÖROLEPT ANALJEZİ VE NÖROLEPT ANESTEZİ

Nörolept analjezi, bir opioid ilaçla birlikte **droperidol** adlı nöroleptik ilacı veya benzeri bir ilacı i.v. yoldan kombine halde vermek suretiyle yapılan analjezidir. Bu iki ilacın kombine etkisi altında belirgin bir sedasyon ve çevreden gelen uyarılara karşı aldırmazlık hali oluşur; bilinç ve verilen emirlere uyma yeteneği ortadan kalkmamıştır. Bu sırada küçük cerrahi girişimler veya kalp kateterizasyonu gibi tanısal girişimler yapılabilir.

Nörolept analjezi için sık kullanılan opioid **fentanil sitrattır.** Nöroleptanaljezi ile birlikte azot protoksid inhale ettirilerek anestezi de yapılırsa, böyle bir uygulamaya **nörolept anestezi** denilir. Fentanil ve benzeri güçlü opioidler i.v. injekte edildiğinde meydana gelen genel kas rijiditesine ve göğüs kafesinin uyuncunun azalmasına bağlı olarak ventilasyonda gözlenen azalmayı azot protoksid daha da artırır. Bu nedenle nörolept anestezi sırasında bir **nöromüsküler bloke edici ilaç** kullanmak gerekir. Nörolept anestezi, inhalasyon ve intravenöz anasteziklerinin kontrindike olduğu **çok özel durumlarda** kullanılan kullanılış yerleri çok kısıtlı olan bir genel anestezi yöntemidir. Özelliklerine Kitabın 9. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.785).

4. GENEL ANESTEZİYE YARDIMCI MEDİKASYON

Genel anestezi yapılan hastalara **aşağıdaki amaçlarla** yardımcı ilaçlar uygulanır: (i) Hastayı sakinleştirip ameliyat anksiyetesini ve korkusunu azaltmak. (ii) İndüksiyonu kolaylaştırmak ve kısaltmak. (iii) SSS'nin eksitabilitesini azaltarak kullanılacak genel anestezik dozunu azaltmak. (iv) Genel anestezik ilacın yan tesirlerini (solunum yollarında aşırı-salgı ve tahrişe bağlı öksürük gibi) ve ameliyat sırasında organların ellenmesinin otonomik sinir sistemi ile ilgili refleks etkilerini (bradikardi gibi) önlemek. (v) Varsa, ameliyattan önce ağrıyı kesmek ve postoperatif ağrıyı ve bulantı ve kusmayı azaltmak. (vi) Hastada preoperatif amnezi oluşturmak. (vii) Havayoluna mide içeriğinin aspirasyonunu ve akciğere zararını önlemek için mide içeriğinin hacmini ve asiditesini azaltmak.

Yardımcı ilaçlarla ameliyattan önce hastayı genel anesteziye ve ameliyata hazırlamak için yapılan uygulamaya **preanestezik medikasyon** denilir. Yardımcı ilaçlar ameliyat sırasında **(intraoperatif)** ve ameliyat sonrasında **(postoperatif)** olarak da kullanılabilirler. Bu uygulamala-

ra, toplu bir adla **perioperatif medikasyon** denilir. Perioperatif (çoğu zaman preanestezik) olarak kullanılan ilaçlar aşağıdaki farmakolojik gruplardandır:

(i) Opioidler (ii) Barbitüratlar. (iii) Anksiyolitikler. (iv) Nöroleptik ilaçlar. (v) Antikolinerjik ilaçlar. (vi) Antihistaminikler. Klonidin ve benzeri α_2 – adrenerjik reseptör agonistleri sedatif, anksiyolitik ve analjezik etkileri nedeniyle premedikasyon için halen denenmektedir; bunlardan **deksmedetomidin** klinik uygulamaya girmiştir.

Opioidler: Ketamin dışındaki intravenöz anesteziklerin ve inhalasyon anesteziklerinin analjezik etkileri güçlü değildir. Bu nedenle preanestezik medikasyon olarak veya bazen ameliyat sırasında ve sonrasında, güçlü analjezik etkili ilaçlar olan opioidler (bkz. 64. Konu) kullanılabilir. **Morfin** (8–12 mg i.m.) eskiden beri preanestezik medikasyon için kullanılan bir ilaçtır. Hastada sedasyon yapar, korkuyu azaltabilir ve az sayıda hastada öfori oluşturur. Buna karşılık spontan soluyan hastada solunumu deprese eder, ayrıca preoperatif ve postoperatif bulantı ve kusmaya neden olur. Kalp atış hızını düşürür, fakat kan basıncında yaptığı düşme hasta yatar durumda olduğu sürece belirgin değildir. Hastada ağrı varsa onu keser. Etkisi 4–6 saat kadar sürer. Solunum depresyonu nedeniyle CO_2 retansiyonu ve ona bağlı serebral vazodilatasyon ve intrakranyal basınç artması yapabilir. Postoperatif konstipasyon ve idrar retansiyonu olasılığını artırır. **Meperidin,** morfin yerine kullanılabilir. Etki kalıbı onunkine çok benzer. Premedikasyon ilacı olarak aralarındaki en önemli fark meperidinin etki süresinin daha kısa olması (2–4 saat) ve meperidinin ameliyat–sonu üşüme–titremeyi (shivering) geçirmesidir. Opioidler belleği bozarak amnezik etki de oluşturabilirler.

Ameliyat sırasında uzun süre i.v. infüzyonla ya da tekrarlanan injeksiyonlarla verilmişlerse remifentanil hariç diğerleri vücutta birikir ve etkileri ameliyat bittikten sonra tek dozlarının etkisinden beklenene göre uzun bir süre devam eder, hastanın izlenmesi gerekir.

Nöromüsküler bloke ediciler: Larenks'in çizgili kaslarını gevşetip laringoskopiyi ve endotrakeal intübasyonu kolaylaştırmak için anesteziye başlamadan önce, en kısa etkili çizgili kas gevşetici olan süksinilkolin i.v. injeksiyonla verilir. Ameliyat sırasında, özellikle karın ve ortopedi ameliyatlarında çizgili kasları gevşetmek için i.v. injeksiyonla veya infüzyonla depolarizasyonsuz blok yapan ilaçlar (bkz. 57. Konu) uygulanır; bunlar aşırı dozda verildiğinde yaptıkları kas felci, süksinilkolinin yaptığından farklı olarak, i.v. neostigmin ve benzeri antikolinesteraz ilaçlarla tersine çevrilebilir. Depolarizasyonlu blok yapan süksinilkolin de ameliyat sırasında i.v. infüzyonla verilebilir. Nöromüsküler bloke edici ilaç solüsyonları verilirken tiopental veya diğer barbitüratlarla karıştırılmamalı veya i.v. infüzyon borusunda bir araya getirilmemelidir; çökme olur.

Benzodiazepinler: Hastanın sakinleştirilmesi ve anksiyete ve korkusunun giderilmesi için barbitüratların yerini almışlardır. Solunumu ve kardiyovasküler sistemi pek deprese etmezler. Lokal anesteziklerin santral sinir sistemi üzerindeki konvülsiyon yapıcı etkilerinin eşiğini yükseltiklerinden bu amaçla da kullanılabilirler. Optimal premedikasyon dozunda verildiklerinde anksiyolitik etki yanında, hastanın hekimle kooperasyonunu bozmaksızın amnezi yapabilirler. Kısa ameliyatlar için yapılacak anesteziden önce veya bölgesel lokal anesteziden önce kısa etkili olan **midazolam** (0.07 mg/kg i.m.) tercih edilir; etkisi 4 saate kadar sürer. Bunun yerine daha seyrek olarak gene kısa etkili olan flunitrazepam kullanılabilir. Duruma göre uzun etkili olan **diazepam** (5–10 mg i.m. veya oral) ve lorazepam (0.05 mg/kg i.m., toplam maksimum doz 4 mg) kullanılabilir. Diazepamın doku içinden absorpsiyonu değişken olduğu için i.m. uygulandığında etkinliğine güvenilmez; i.v. verilmesi solventi nedeniyle ağrı ve flebit yapabilir. Bu iki ilaç ameliyattan en az 2 saat önce uygulanır.

Barbitüratlar: Hastanın sakinleştirilmesi, uyuşturulması ve korkusunun giderilmesi için opioidler yerine kullanılabilirler. Ancak bu amaçla barbitüratların benzodiazepinlere tercih edilmeleri için bir neden yoktur. Onların çıkmasıyla premedikasyondaki önemleri azalmıştır. Eskiden premedikasyon için sık kullanılırlardı (bkz. 9. Baskı, 1. Cilt, s.786).

Nöroleptik ilaçlar: Preanestezik medikasyon için haloperidol kullanılabilir. Eskiden droperidol da kullanılırdı. Opioidlerle birlikte kullanılırlarsa onların yaptığı sedasyonu artırırlar ve emetik etkilerini önemli derecede önlerler. Başlıca yan tesirleri hipotansiyon, taşikardi ve ekstrapramidal diskinezi ve rijidite yapmalarıdır.

Antikolinerjik ilaçlar: En sık kullanılan **atropin ve skopolamin**'dir. Skopolamin, atropinden farklı olarak belirgin sedasyon yapar ve birlikte verilen narkotik analjeziklerin veya barbitürat ya da anksiyolitik ilaçların yaptığı sedasyonu artırır.

Antikolinerjik ilaçlar esas olarak iki amaçla kullanılırlar: (i) Bazı inhalasyon anesteziklerinin ve süksinilkolin'in solunum yollarının mukoza bezlerinde ve tükrük bezlerinde yaptıkları aşırı salgıyı önleyip solunum yollarının açıklığını sağlamak. (ii) Peritonun, organların ve sinirlerin ellenmesine bağlı olarak refleks mekanizmayla oluşan veya bazı genel anestezikler ya da süksinilkolin tarafından oluşturulan bradikardiyi, hipotansiyonu ve bazen ortaya çıkan fakat kalp durmasına kadar gidebilen aritmileri önlemek. Sonuncu amacın sağlanması için atropin ve skolopolaminin mutad dozunun en az iki katının verilmesi gerekir.

Skopolamin'in atropin'den farklı olarak antiemetik etkisi de vardır ve postoperatif bulantı ve kusmayı azaltır; benzodiazepinlerin ve narkotik analjeziklerin amnezik etkilerini artırır. Skopolaminin amnezik etkisi, kendi başına uygulandığında belirgin değildir. Narkotik analjeziklerle birlikte kullanılmadıkları takdirde, atropin ve skopolamin postoperatif eksitasyon ve deliryuma neden olabilirler.

Skopolamin, 0.4 mg gibi ufak dozda kullanıldığında taşikardi yerine genellikle bradikardi yapar. Aynı durum daha seyrek olarak, atropin verildiğinde de ortaya çıkabilir. Taşikardinin sakınca oluşturduğu durumlarda antikolinerjik ilaç olarak atropin yerine skopolamin veya uzun etkili kuvaterner amin türevi **glikopirolat** tercih edilir. Her iki ilacın da preparatları Türkiyede pazarlanmamıştır. Atropin ve skopolamin injeksiyon suretiyle verildiklerinde kardiyak etkileri **30–60 dakika kadar sürer.**

Bu ilaçların diğer özeliklerine, yan tesirleri ve kontrindikasyonlarına 72. Konuda değinilmiştir. Ateşli hastalarda yapılacak ameliyatlardan önce, antikolinerjik ilaçlar kullanılmamalıdırlar; hipertermiye neden olurlar.

Antihistaminikler, antasidler ve gastrokinetik ilaçlar: Histamin H_1–reseptör blokörü hidroksizin (25–100 mg i.m.) veya difenhidramin (10–50 mg i.v. ve i.m.) sedatif olarak kullanılabilir. Ancak bu ilaçları aynı amaçla kullanılan benzodiazepinlere tercih etmek için bir neden yoktur.

Histamin H_2–reseptör blokörleri olan **ranitidin ve benzerleri,** mide asid salgısını inhibe ederek mide asiditesini azaltmak için elektif ameliyatlardan önceki akşam ağızdan verilir. Ancak mide içeriğinin asiditesini belirgin şekilde azalttıkları halde, hacmini fazla azaltmazlar ve bu etkileri değişkendir. Mide içeriğinin hacminin azaltılması; anestezi ve ameliyat sırasında mide içeriğinin **regürjitasyonunu** (özofagus ve boğaza geçmesini) önlemek ve sonuçta içeriğin **akciğer havayoluna aspirasyonu** insidensini azaltmak bakımından önemlidir. Ancak, bu amaç ilaçtan ziyade yiyeceği kısıtlama suretiyle sağlanır. Ayrıca, rutin olarak endotrakeal intübasyon yapılması ile aspirasyona bağlı komplikasyonlar günümüzde önemli ölçüde azalmıştır. H_2–reseptör blokörleri mide içeriğinin pH'sini 2.5–3'ün üstüne çıkarırlar; bu durumda içerik aspire edilse bile akciğer dokusu üzerindeki zararlı etkisi azaltılmış olur. Aynı amaçla **proton pompa inhibitörü ilaçlar** ve **antasid ilaçlar** da kullanılabilir. Aspirasyon halinde akciğeri zedeleyici etkinliği fazla olan süspansiyon şeklindeki antasidler yerine, solüsyon şeklindekiler (sodyum bikarbonat ve sitrat gibi) tercih edilir.

Gastrokinetik ilaç olan metoklopramid (bkz. 98. Konu), mide motilitesini artırarak ve piloru gevşeterek mide boşalmasını çabuklaştırır ve regürjitasyonu ve ona bağlı komplikasyonları önlemek için kullanılabilir. Mide suyunun asiditesini etkilemez.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. İNHALASYON GENEL ANESTEZİKLERİ

a) Halotan müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda üretilmemektedir.

b) Enfluran müstahzarları:
- Enflurane İnhalasyon İçin Solüsyon (Adeka): 250 ml enfluran, 250 ml şişe/kutu

c) İzofluran müstahzarları:
- Aerrane Volatil Solüsyon (Eczacıbaşı-Baxter): 100 ml izofluran, 100 ml şişe/kutu
- Forane Likid (Abbott): 100 ml izofluran, 100 ml şişe/kutu
- Isofludem İnhalasyon Çözeltisi (Dem): 100 ml izofluran, 100 ml şişe/kutu; 250 ml izofluran, 250 ml şişe/kutu
- Isoflurane Rhodia İnhalasyon Çözeltisi (Taymed): 100 ml izofluran, 100 ml şişe/kutu
- Isoflurane USP İnhalasyon Çözeltisi (Adeka): 100 ml izofluran, 100 ml şişe/kutu

d) Sevofluran müstahzarları:
- Sevorane Likid (Abbott): 250 ml sevofluran, 250 ml şişe/kutu
- Sojourn İnhalasyon İçin Uçucu Solüsyon (Adeka): 250 ml sevofluran, 250 ml şişe/kutu

e) Desfluran müstahzarları:
- Suprane Volatil Solüsyon (Eczacıbaşı-Baxter): 240 ml desfluran, 240 ml şişe/kutu

f) Azot protoksid müstahzarları:
- Azot protoksid S.S.Y.B. tarafından ruhsatlandırılmış özel atölyelerde yapılarak çelik silindirler içinde pazarlanır.

Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamaktadır.

2. İNTRAVENÖZ (KATI) GENEL ANESTEZİKLER.

a) Tiyopental sodyum müstahzarları:
- Ekipental Enjeksiyonluk Toz İçeren Flakon İ.V. (Tüm Ekip): 500 mg sodyum tiyopental, 1 flakon/kutu; 1000 mg sodyum tiyopental, 1 flakon/kutu
- Pental Sodyum Enjektabl Flakon (İ.E. Ulagay): 500 mg sodyum tiyopental, 1 flakon/kutu; 1000 mg sodyum tiyopental, 1 flakon/kutu

b) Ketamin hidroklorür müstahzarları:
- Ketalar Enjektabl Flakon (Pfizer): 500 mg ketamin hidroklorür/10 ml, 1x10 ml flakon/kutu

c) Propofol müstahzarları:
- Propofol Fresenius Ampul (Fresenius Kabi): 200 mg propofol/20 ml, 5x20 ml ampul/kutu
- Propofol Fresenius Flakon (Fresenius Kabi): 500 mg propofol/50 ml, 1x50 ml flakon/kutu; 1000 mg propofol/50 ml, 1x50 ml ve 1x100 ml flakon/kutu
- Propofol-Lipuro İnfüzyon/Enjeksiyon İçin Emülsiyon İçeren Ampul İ.V (B. Braun): 200 mg propofol/20 ml, 5x20 ml ampul/kutu
- Propofol-Lipuro İnfüzyon/Enjeksiyon İçin Emülsiyon İçeren Flakon (B. Braun): 500 mg/ 50 ml propofol, 1x50 ml flakon/kutu; 1000 mg propofol / 100 ml; 1x100 ml flakon/kutu

d) Etomidat müstahzarları:
- Hypnomidate Ampul (Jannsen-Cilag): 20 mg etomidat/10 ml, 5x10 ml ampul/kutu

3. OPİOİD VE NÖROLEPTİK MÜSTAHZARLARI:

a) Fentanil sitrat müstahzarları:
- Fentanyl Citrate Ampul (Meditera): 0,1 mg fentanil sitrat/2 ml, 10x2 ml ampul/kutu
- Fentanyl Citrate Flakon (Meditera): 0,5 mg fentanil sitrat /10 ml, 1x 10 ml flakon/kutu; 1 mg fentanil sitrat /20 ml flakon, 1x20 ml flakon/kutu.
- Fentanyl Enjeksiyon İçin Solüsyon İçeren Ampul (Janssen-Cilag): 0,5 mg fentanil sitrat / 10 ml, 50x 10 ml ampul/kutu

b) Alfentanil hidroklorür müstahzarları:
- Rapifen Ampul (Janssen-Cilag): 1 mg alfentanil hidroklorür/2 ml, 5x2 ml ampul/kutu; 5 mg alfentanil hidroklorür/10 ml, 5x10 ml ampul/kutu

c) Remifentanil hidroklorür müstahzarları:
- Ultiva Enjektabl Toz İçeren Flakon İ.V (GlaxoSmithKlein): 2 mg remifentanil hidroklorür, 5x5 ml; 5 mg remifentanil hidroklorür, 5x10 ml flakon/kutu

d) Sufentanil sitrat müstahzarları:
- Sufenta Ampul (Janssen-Cilag):10 mcg/2 ml, 5x 2ml ampul/kutu; 50 mcg/10 ml, 5x10 ml ampul/kutu

4. GENEL ANESTEZİYE YARDIMCI MEDİKASYON MÜSTAHZARLARI:

Ait oldukları konuların sonunda gösterilmiştir.

56. Konu
LOKAL ANESTEZİKLER

Ferda Taşar ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • Diferansiyel Blok ve Nedenleri • Etki Mekanizmaları • Lokal Anesteziklerin Farmakokinetik Özellikleri • Lokal Anestezi Şekilleri • Lokal Anesteziklerin Diğer Farmakolojik Etkileri (Yan Tesirleri ve Toksisitesi) • Sınıflandırma • 1. Amid Yapılı Lokal Anestezikler • Lidokain • Bupivakain • Levobupivakain • Ropivakain • Prilokain • Kartikain (Artikain) • Dibukain • Mepivakain • Etidokain • 2. Ester Yapılı Lokal Anestezikler • Kokain • Prokain • Oksibuprokain •Tetrakain • 3. Diğer Lokal Anestezikler • Benzokain ve diğerleri • Kapsaisin • Müstahzar Örnekleri •

Lokal anestezikler, sinir lifleri ile uygun konsantrasyonlarda temasa geldiklerinde bu liflerdeki **impuls iletimini** geri-dönüşlü (reversibl) olarak bloke eden ilaçlardır. Sadece sinir liflerinde (akson veya dendritlerde) değil, fakat nöronun somasında ve genel olarak bütün eksitabl hücrelerde (çizgili kas, myokard, düz kas v.b.), onların **depolarize edilebilme özelliğini** ve depolarizasyon dalgasının yayılmasını geri-dönüşlü bir şekilde kısmen veya tamamen engelleyebilirler. Esas olarak, ağrılı stimulusların periferden santral sinir sistemine iletimini geçici olarak kesmek için kullanılırlar.

Lokal anestezikler, sinir lifi veya eksitabl hücre membranında sodyum kanallarının açılmasını engelleyerek içe yönelik **hızlı sodyum akımını** konsantrasyona bağımlı bir şekilde azaltırlar. Buna bağlı olarak sinir liflerinde ve diğer **eksitabl hücrelerde:** (i) aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını (dV/dt) yavaşlatırlar, (ii) aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar veya onu tamamiyle ortadan kaldırırlar, (iii) refrakter periyodu uzatırlar, (iv) eksitasyon eşiğini yükseltirler, (v) iletim güvenlilik faktörünü azaltırlar ve (vi) impuls iletim hızını düşürürler ve yeterli bir konsantrasyonda ilaç uygulanmışsa iletimi tam olarak bloke ederler. Yüksek konsantrasyon hariç, nöronun istirahat potansiyelini etkilemezler. Kalpteki bazı hücrelerde olduğu gibi impuls üreten eksitabl hücrelerde üretim (spontan deşarj) yeteneği, lokal anestezikler tarafından inhibe edilir. Esas olarak kalsiyum akımı ile ve yavaş bir şekilde depolarize olan düz kaslar ve kalbin nodal hücrelerinde pek etkili değildirler.

Diferansiyel blok ve nedenleri

Lokal anestezikler, bir sinir gövdesi veya dalı üzerine uygulandıklarında bu yapılarda bulunan çeşitli çap ve özellikteki sinir liflerini aynı çabukluk ve derecede bloke etmezler. İn vitro deneylerde genellikle, küçük çaplı (dolayısıyla iletim hızı düşük) sinir lifleri daha erken bloke edilir. Ancak bu kuralın bir ayrıcası vardır: myelinli *A-delta grubu* sinir liflerinin çapı, *myelinsiz C grubu* sinir liflerininkinden daha büyük olduğu halde, birinciler ikincilere göre lokal anesteziklerin etkisine daha duyarlıdırlar. Çapla ilgili kural özellikle *A grubu*na giren farklı çaptaki lifler için geçerlidir (Tablo 56.1). Bu **diferansiyel blok** olayının nedeni hakkında çeşitli açıklamalar yapılmıştır. Bunlardan birine göre, lokal anestezik etkisine duyarlık farkı, sinir liflerinin iletim güvenlilik faktörünün farklı olmasına bağlıdır. Sinir lifindeki iletimin sürdürülmesi sırasında, lif membranında depolarize olan noktada meydana gelen transmembranal voltaj değişikliğinin değeri, komşu membran bölümünde (veya komşu Ranvier boğumunda) aksiyon potansiyeli oluşturma için gereken eşik voltaj değerinden fazlasıyla yüksektir. Bu iki değer arasındaki oran, iletim güvenlilik faktörünü verir. Ufak çaplı sinir liflerinin iletim güvenlilik faktörünün, büyük çaplı olanlarınkinden daha küçük olması, onların lokal anesteziklere daha duyarlı olmasında rol oynar. Lokal anestezikler sözkonusu oranı azaltırlar. Ancak myelinsiz olan ufak liflerde, güvenlilik faktörü myelinli liflerdekinden daha büyük olabilir; çünkü myelinsiz liflerde, impulsun yayılacağı kısım depolarize olan noktanın hemen yanıbaşında olduğundan yani myelinli olanlardaki gibi bir Ranvier boğumundan biraz ötedeki diğerine **atlamalı** (saltatory) **impuls yayılması** olmadığından, depolarizasyon yanıbaşındaki membranı çok daha güçlü şekilde etkiler. Bu durum, lif çapına göre farklı duyarlık olayının niçin myelinli A grubu lifler ile myelinsiz lifler arasında geçerli olmadığını açıklar. **Myelinli liflerde** çapla lokal anesteziklere duyarlık arasındaki ilişki, ufak çaplı liflerde Ranvier boğumları arasındaki mesafenin, büyük çaplı liflerde olduğundan daha kısa olmasına bağlıdır. Diğer bir nokta, bir myelinli sinir lifinde lokal anestezikler tarafından iletimin durdurulabilmesi için bir segment içinde yan yana yerleşmiş belirli (sabit) bir sayıda Ranvier boğumunun bloke edilmesinin gerekmesidir. Myelinli ince liflerde bu sayıda Ranvier boğumu daha kısa bir segmentte olduğu için, bunlar içindeki iletim daha kolay ve çabuk bloke edilir.

Liflerin iletim güvenlilik faktörlerinin lokal anestezikler tarafından düşürülmesi, **koşullara göre değişme** gösterebilir; bu koşullar impuls frekansı, lifin sinir gövdesi içindeki yeri, lokal anesteziğe maruz kalan lif uzunluğu, ilacın lipofiliklik derecesi ve lokal anesteziğin konsantrasyonudur.

Belirli bir lif içinde impuls (deşarj) frekansının yüksek olması, onun lokal anesteziklere duyarlığını artırır; bu nedenle duyusal sinirler (özellikle ağrılı durumda), daha düşük frekanslı deşarjları taşıyan somatomotor liflerden lokal anestezik etkiye daha duyarlı olabilir. Büyük sinirlerin (sinir gövdelerinin) yanına lokal anestezik solüsyonu uygulandığı zaman oluşan blokun sırası, yukarıda belirtilen genel kurala uymayabilir; bu aykırılık sinir liflerinin **sinir gövdesi içindeki yerleşimi**nin özelliği ile ilgilidir. Şöyle ki büyük sinirlerde motor sinir lifleri genellikle çevrede yer aldıkları için ilaca daha fazla ve daha erken maruz kalırlar; bu nedenle büyük sinirlerin (siyatik sinir gibi) etrafına injeksiyon yapıldığında sinirin dağıldığı bölgeye giden motor sinirler, duyusal sinirlerden önce bloke edilebilirler. Ekstremitelere giden sinirlerde proksimal kısma gi-

TABLO 56.1

Memeli sinir liflerinin gruplandırılması ve her bir grubun in vitro deneylerde lokal anesteziklerle bloka duyarlığının karşılaştırılması[1]

Nitelik / Grup	A[2]				B	C	
	α	β	γ	δ		SC[3]	DKC[3]
Lif çapı (μm)	20-12	12-6	8-2	5-2	3 ≥	1.2 ≥	1.2 ≥
İletim hızı (m/san)	120-70	70-30	43-7	30-12	14-3	2.3 ≥	2.3 ≥
Sinir lifi örneği	Motor sinirler Duyusal sinirler	Duyusal sinirler	Kas iğrici eferentleri	Duyusal sinirler	Pregangliyonik otonomik	Postgangliyonik otonomik	Dorsal kök aferenleri
Miyelin kılıfı	+	+	+	+	+	-	-
Aksiyon potansiyeli (msan)	——	0.4-0.5	——	1.2	2.0	2.0 devam süresi	
Stimülasyon eşiği[4]	1	1.6	3.3	4.5	12-16		40-100
Lokal anesteziklerle bloka duyarlık	+	++	++	++++	+++	++++	++++

1. Marx (1969)'dan yararlanarak hazırlanmıştır, bazı sayılar yaklaşık değerleri gösterir.
2. Başka bir sınıflandırmaya göre A grubu lifler α, β, γ ve δ yerine, romen rakamları (sırasıyla I, II, III ve IV) kullanılmak suretiyle, alt-gruplarına ayrılırlar.
3. SC: Sempatik C; DKC: Dorsal kök C.
4. A α liflerin eşik değeri birim olarak kabul edilmek suretiyle bulunan yaklaşık izafi değerleri gösterir. Periferik motor sinir lifleri A grubunun alfa ve gama alt-gruplarına aittirler.

den lifler genellikle çevrede, distal kısma gidenler ortada yer alırlar; bu nedenle ekstremite sinirlerinin etrafına uygulama yapıldığında, önce proksimal bölgede, sonra distal bölgede duyu kaybı olur.

Sinir liflerinin lokal anestezik ilaçla daha çabuk bloke edilmesi, bazen lokal anestezik moleküllerinin **sinir liflerine ulaşma hızı**ndaki farktan, başka bir deyişle etkileme hızındaki farktan ileri gelir. Şöyle ki lokal anestezikler myelinsiz çıplak C grubu liflere kolay eriştikleri halde, myelinli liflere myelin kılıfının çok tabakalı lipoprotein katlarını aşıp erişmeleri zaman aldığı için geç ulaşırlar ve onları geç bloke ederler. Lokal anestezik maddenin lipofilikliği az ve pK_a'sı (asidik iyonizasyon sabitesinin göstergesi) vücut sıvılarının **pH**'sine göre elverişsizse ve ortamda lokal anestezik konsantrasyonu düşükse bu gecikme daha da belirgin olur. Konsantrasyonun artması, farkı azaltır. Bir myelinli lifin uzun bir kısmı lokal anesteziğe maruz kalmışsa (bu fazla sayıda, ardışık Ranvier boğumunun bloke edilmesi demektir), bu lifte iletim daha kolay bloke olur. Bütün bu açıklamalar klinik uygulama koşullarında sinir lifi türlerinin lokal anesteziklere diferansiyel duyarlığının, in vitro deneylerdeki gibi esas olarak çap ile ters orantılı bir durum olmadığını, fakat **birçok değişkene bağlı karmaşık bir durum** olduğunu gösterir.

Çeşitli çaptaki sinir lifleri genellikle farklı duyu modalitelerinin iletimi ile ilgili olduklarından, duyusal sinir gövdesine lokal anestezik uygulanması sonucu çeşitli duyu modaliteleri belirli bir sıraya göre kaybolurlar: **En önce kaybolan ağrı duyusudur** (bu, çapı 1–2.3 mikron olan C grubu lifler ve A grubu myelinli liflerin en incesi olan A–delta türü lifler tarafından taşınır); sonra sırasıyla temperatür duyusu, dokunma duyusu ve en son derin basınç duyusu kaybolur. Bu sonuncusu propriyoseptörlerden gelen impulslarla ilgilidir ve en kalın sınıf lifleri (A–alfa) tarafından taşınır.

Alfa motor aksonlar (çapı 20 μm kadar), çizgili kas liflerini (ekstrafüzal lifleri) innerve ederler ve vücuttaki en kalın myelinli liflerden sayılırlar. **Gama motor aksonlar, kas iğciğ**inin kas liflerini (intrafüzal lifleri) innerve eden myelinli küçük çaplı aksonlardır. Çizgili kaslara giden sinir dallarında yukarıda sayılanlara ilave olarak kas iğciğinin aferent liflerini teşkil eden A–alfa ve A–beta sinir lifleri de bulunur; myelinli olan bu sinir liflerinden ilkinin çapı 12–20, sonuncununki ise 6–12 μm'dir. **Çizgili kasa giden sinir dalına lokal anestezik uygulanırsa**, en önce ve en düşük konsantrasyondaki ilaçla gama motor aksonlardaki iletim durur. Sonuçta kas iğciğindeki intrafüzal kas lifleri gevşerler ve iğciklerin gerilmeye (streçe) duyarlığı kaybolur. Bundan dolayı lokal anestezikler, düşük konsantrasyonlarda, çizgili kasa giden sinir dalının elektriksel stimülasyonu ile oluşan kasılmayı bloke etmeksizin o kasın streçine (çekilip gerilmesine) bağlı monosinaptik refleksle kasılmasını bloke ederler. Lokal anestezikler spinal anestezide olduğu gibi serebrospinal sıvı içine uygulandıkları zaman, ön köklerde (T1'den L2'ye kadar) bulunan ince çaplı pregangliyonik sempatik sinir liflerini oldukça düşük ilaç konsantrasyonları ile bloke ederler; bunlar ortalama 3 μm çapındaki C grubu liflerdir. Bu durum spinal anesteziye eşlik eden belirgin hipotansiyonun nedenini açıklar.

Lokal anestezikler uygulanma yerlerinden elimine edilip tesirleri geçerken, **duyu modalitelerinin normale dönüş sırası** yukarda belirtilenin tersidir. En erken derin basınç duyusu geri gelir ve en geç olarak ağrı duyusu geri dö-

ner. Sinir gövdesinin bir pensle sıkılması veya benzeri şekilde sinire yapılan baskı da sinir liflerinde impuls iletimini inhibe eder; fakat lokal anesteziklere olan duyarlığın aksine, sinire yapılan basıncın etkisi altında kalın sinir liflerinde iletim, ince sinir liflerindekinden önce durur.

Etki mekanizmaları

Sinir lifinin (akson veya dendrit) iki önemli fizyolojik özelliği, **depolarize edilebilmesi** ve bir yerinde oluşan depolarizasyonu belirli bir hızla kendi boyunca **iletmesidir.** Her iki olay da **sinir lifi membranı** ile ilgilidir, bu olaylarda sitoplazmanın primer olarak bir katkısı yoktur.

Elektriksel stimülasyon veya diğer bazı etkenler belirli şiddette iseler uygulandıkları noktada, yayılan **aksiyon potansiyeli** (spayk potansiyeli) meydana getirirler. Spayk potansiyelinin gelişimi esnasında (1 milisaniyeden daha kısa bir süre), hücre içi potansiyeli istirahat halindeki —90— —60 mV değerinden + 30 mV dolayında bir değere kadar yükselir ve 1–2 milisaniye içinde tekrar başlangıçtaki düzeyine döner. Spayk potansiyelinin oluşması, sinir membranının sodyuma karşı istirahat halinde düşük olan **konduktansının** (permeabilitesinin) aniden ve ileri derece artmasına bağlıdır. Bu esnada Na^+ yüksek konsantrasyonda olduğu hücre–dışı ortamdan düşük konsantrasyonda bulunduğu hücre içine, konsantrasyon gradiyentine uyarak pasif bir şekilde girer. Uyarılan sinir lifinde bu iyona karşı permeabilite artması 1 milisaniyeden daha kısa bir süre devam eder ve geçer; depolarizasyon başlamasından sonra hücre membranının K^+ konduktansı da artar ve bu iyon konsantrasyon gradiyentine uyarak hücre dışına kaçar. Sodyum permeabilitesinin azalması ve K^+'a permeabilitenin artması membran potansiyelinin istirahat potansiyeli düzeyine gerilemesine neden olur (repolarizasyon). Bir veya birkaç uyarı sonucu, aksoplazmaya giren Na^+ ve oradan çıkan K^+ miktarları, bu iyonların hücrede bulunan miktarları yanında önemsiz kalır ve aksoplazmadaki iyon konsantrasyonunda belirgin bir değişme olmaz. Ancak uzun süre ve sık uyarı yapılırsa, hücre içi ve dışı arasındaki iyon dengesi sinir lifinin eksitabilitesini engelleyecek kadar bozulabilir. Normalde membranda etkinlik gösteren ve sodyum pompası denilen aktif sodyum transportu olayı, spayk potansiyeli esnasında aksoplazmaya giren Na^+'u oradan devamlı dışarı atar. Bu pompa iki yönlüdür. Taşıyıcı, Na^+'u membranın dış yüzünden dışarı attıktan sonra onun yerine ekstraselüler sıvıdan K^+'u alır ve hücre içine taşır. Sodyum pompasının (Na^+, K^+ – ATPaz) elektrojenik niteliği vardır (bkz. 42. Konu).

Lokal anestezikler membranda Na^+'a karşı permeabilite artmasını önlerler ve böylece sinir membranını **stabilize ederler;** bu ilaçların sinirdeki eksitabiliteyi ve impuls iletimini engellemelerinin ana nedeni bu etkidir. Aynı etkiyi, çok düşük konsantrasyonda (aşağı yukarı 10^{-7} M) meydana getiren bir madde **tetrodotoksin (TTX)**'dir. Bir balık türünden elde edilen bu madde, etki gücünün yüksekliğine karşın (gravimetrik etki gücü pokaine göre 2500 kez daha yüksek), toksisitesi ve diğer bazı nedenlerden dolayı klinikte lokal anestezik olarak kullanılmaz. Lokal anestezikler yüksek konsantrasyonda ikincil bir etki olarak K^+ konduktansını da bloke edebilirler. Lokal anesteziklerin etkisi deneysel olarak **dış ortamda Na^+ konsantrasyonu**nu artırmakla azalır, dış ortamda Na+ konsantrasyonunun düşmesi ise sinir lifini lokal anestezilerin etkisine duyarlı kılar. Bu ilaçların **sodyum pompası** üzerinde bir etkileri yoktur.

Lokal anesteziklerin sodyum kanalını etkilemeleri ile ilgili hipotezler: Lokal anesteziklerin Na^+ konduktansının artmasını engellemelerinin mekanizmasının anlaşılabilmesi için kanal proteininin yapısının ve operasyonel özelliklerinin bilinmesi gerekir.

Sodyum kanalı proteini, glikozillenmiş farklı **üç protein alt-biriminden** oluşan (heterotrimerik) bir **komplekstir.** İlk olarak elektrik balığının elektrik organı membranlarından izole edilmiştir; daha sonra sıçan beyni nöronlarından da izole edilmiştir. Ayrıca komplemanter DNA'sı yapılmış ve klonlanmıştır. Sodyum kanalı proteininin alt-birimleri; içinden kanalın geçtiği ana alt–birim olan **alfa alt–birimi** ve çok daha ufak olan beta–1 ve beta–2 alt–birimleridir. Alt-birimlerin molekül ağırlıkları, sırasıyla 260, 36 ve 33 kilodaltondur. Alfa alt–birimi, herbiri 6 **tane transmembranal segmentten** oluşan ve birbirinin aynı olan **dört kısımdan (alandan) ibarettir.** Bu dört kısmın herbirindeki **S4 transmembranal segmenti,** arginin ve lizin gibi pozitif elektriksel yüklü aminoasidlerden zengindir ve **voltaj duyargası (sensoru)** görevi yapar. Depolarize edici akım uygulandığında **membran içindeki elektriksel alanda** meydana gelen değişikliği bu segment duyumsar ve iyon kanalı proteininin konformasyonunda değişiklik yaparak **kanalın kapakçığının** açılmasını tetikler. Herbir S4 segmentinin konformasyon değişikliğine, proteine bağlı **"pozitif gating (kapı açıp–kapama) şarjı"**nın membran içinden dışarı doğru transferi eşlik eder. Saflaştırılmış α alt–birimlerinin, yapay fosfolipid veziküllerine monte edilmeleri sonucu, orada Na^+ influksunu sağladıkları saptanmıştır. Alfa alt–biriminin herbir kısmının S5 ve S6 segmentleri arasında kalan membran içine gömülü **1. ve 2. kısa segmentler (short segments, SS1 ve SS2),** su fazı ile dolu olan kanal boşluğunun çeperini teşkil ederler.

Kanalın çeperinde, sitoplazmaya açılan **iç deliğine** yakın bir yerde kanalı açıp kapayan bir **kapakçık** ve dış deliğine yakın bir yerde darlık yani **Na^+ filtresi** vardır. **Lokal anesteziklerin bağlanma yeri** kanal çeperi üzerinde filtre ile kapakçık arasındadır (Şekil 56.1). **Tetrodotoksin** adlı güçlü lokal anestezik etkinlik gösteren balık kaynaklı toksinin bağlanma yeri, lokal anesteziklerin bağlanma yerinden farklıdır ve kanalın ekstraselüler sıvıya açılan dış deliği çevresindedir. Ayrıca kanal proteini üzerinde batrakotoksin (BTX), veratridin, akrep α–toksini (α–ScTx) ve sölentere peptid α–toksini (ATX) ve akrep peptid β–toksini (β–ScTx) gibi kanalı açan ve nöronlarda devamlı depolarizasyona neden olan nörotoksinlere ait farklı bağlanma yerleri vardır.

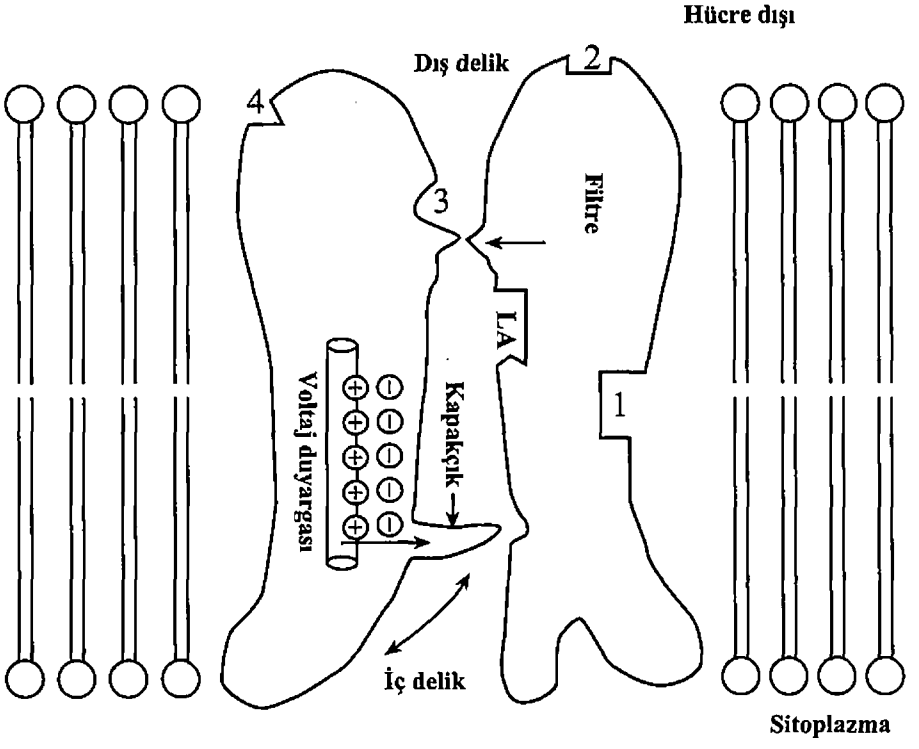
Lokal anestezik ilaç solüsyonu, sinir lifleri çevresinde ekstraselüler sıvı içine uygulandığı zaman, sinir lifinin membranındaki sodyum kanalları ile temas kuran ilaç molekülleri kanalın dış deliğinden kanal içine doğrudan doğruya giremezler. Kanal proteininin içinde bulunduğu membran **lipid tabakası içinden sitoplazma içine** pasif difüzyonla geçmeleri gerekir. Lokal anestezik ilaçlar ge-

nellikle zayıf bazik maddelerdir ve vücut sıvılarının pH'sinde kısmen non–iyonize durumda bulunurlar; pasif difüzyona bu fraksiyon elverişlidir. Sitoplazmaya giren non–iyonize moleküller sitoplazmanın daha asidik olan ortamında iyonize olurlar. **Katyon şeklindeki iyonize ilaç molekülleri,** sodyum kanalının iç deliğine girip oradan kapakçığın ötesinde bulunan bağlanma yerine ulaşarak bağlanırlar, kanalın açılma mekanizmasını bozarlar ve kanalı tıkarlar. Böylece depolarizasyon yapıcı etkenin sodyum kanallarını açmasını engellerler. Sonuçta sinir liflerinin depolarizasyonu meydana gelemez ve impuls iletimi durur.

Sodyum kanalının fonksiyonel durumları ile ilgili bir teoriye göre, bu kanallar **üç durumlu** bir konformasyon değişikliği gösterirler: (i) **Aktif (açık) durum:** Aksiyon potansiyelinin başlangıcında kısa bir süre için sodyum kanalları bu durumdadır. (ii) **İnaktif (kapalı) durum:** Aksiyon potansiyelinin düşme döneminde ilkinden daha uzun bir süre sodyum kanalı bu durumdadır ve Na^+ geçişine kapalıdır, bu durum hücrenin refrakter periyoduna uyar. (iii) **İstirahat durumu (kapalı, fakat hemen açılmaya hazır):** Bu durumda sodyum kanalı kapalıdır; fakat ikinci durumdan farklı olarak açılmaya elverişlidir. Sinire bir dizi stimulus uygulandığında her bir stimulus esnasında, membrandaki Na^+ kanalları peşpeşe bu durumlardan tekrar tekrar geçer.

Sodyum kanalının lokal anesteziklere afinitesinin istirahat durumunda ileri derecede azalması nedeniyle, stimulus kesilince kanal lokal anesteziğin etkisinden kurtulur; ancak bu olay stimulusun ilaç yokken yaptığı çok kısa süreli olan inaktivasyon halinden kurtulmaya göre 10–1000 kez daha yavaş gelişir. Bu nedenle lokal anestezikler **refrakter periyodu uzatırlar.** Kanalın ilaca karşı afinitesi aktivasyon ve onu izleyen inaktivasyon sırasında, istirahat halindekinden çok daha yüksek olduğu için lokal anestezik etki veya sodyum kanalı blokajı, **kullanıma** – veya başka bir deyimle **impuls frekansına– bağımlı**dır ("use–dependence" veya "frequency–dependence"). Bu deyim yerine **duruma–bağımlı** ("state-dependent") deyimi de kullanılır. Yüksek frekanslı stimülasyon, sodyum kanallarının yüksek afiniteli aktif ve inaktif durumda kalmasının toplam süresini artırır ve böylece ilaç moleküllerinin daha fazlasının etki yerine bağlı kalmasını sağlar. Kullanıma bağımlılığının diğer bir nedeni, lokal anestezik moleküllerinin iç delikten kanal içine girdikten sonra bağlanma yerlerine erişebilmeleri için kapakçığın açık durumda olmasının gerekmesidir. Sinir stimülasyonu, bu olanağı stimülasyon frekansı ile doğru orantılı bir şekilde artırır. Benzokain gibi iyonize olmayan nötral moleküle sahip olan ilaçlar, bağlanma yerine sadece, kanal proteinini çeviren lipid tabakası içinden geçerek, fakat sitoplazmaya pek girmeden yavaş bir şekilde ulaşabilirler ve zayıf lokal anestezik etki yaparlar. Bağlanma yerine ilaçlar geri-dönüşlü olarak bağlanırlar ve bağlanan moleküller kanal içinden sitoplazmaya veya lipid tabakası içine kaçmak suretiyle etki yerinden uzaklaşırlar.

Lokal anestezik ilaç etkinliğinin sözkonusu bağımlılık özelliği nedeniyle, bu ilaçların sinirsel iletimi kısmen durduran (parsiyel blok yapan) konsantrasyonda, aksiyon potansiyeli veya içeri yönelik sodyum akımında yaptığı düşmenin maksimumu, stimulasyonun frekansı ile doğru orantılı olarak artar. Sabit frekansta bir dizi stimulus uygulandığında ilk stimuluslar yukarıda belirtilen iki parametrede ufak bir azalma yaptığı halde, daha sonraki her bir stimulus giderek artan bir düşme yapar. **Kullanıma bağımlı blok** nedeniyle, sinir üzerine belirli bir konsantrasyonda uygulanan lokal anestezik, düşük frekanslı stimulusların



Şekil 56.1. Eksitabl hücre membranındaki heterotrimerik sodyum kanalı protein kompleksinin alfa alt-biriminin hipotetik yapısı, fonksiyonel önemi olan kısımları ve ilaç ve toksin bağlanma yerleri. LA: Lokal anestezik bağlanma yeri. 1: Batrakotoksin bağlanma yeri. 2: Akrep peptid beta toksini (β- ScTX) bağlanma yeri. 3. Tetrodotoksin (TTX) bağlanma yeri. 4: Akrep ve sölentere peptid alfa toksinlerinin (α-ScTX ve ATX) bağlanma yeri. Dış deliğin üzerinde, delikle 2 numaralı bağlanma yeri arasında **Ca^{2+} bağlanma yeri** vardır ve Şekilde gösterilmemiştir; Ca^{2+} iyonu, kanalı depolarizasyona karşı stabilize etmeye çalışır (Wann, 1993'ten değiştirilerek alınmıştır).

iletimini bloke etmediği halde yüksek frekanslı olanların iletimini bloke edebilir. Aynı nedenle, kalp ve beyin gibi spontan deşarj yapan hücrelerin bulunduğu yapılarda, bu ilaçların yüksek frekanslı deşarj yapan eksitabl hücreleri daha kolay bloke ettikleri saptanmıştır. Lokal anestezikle-rin etkili fraksiyonları aşağıda vurgulandığı gibi iyonize (katyonik) fraksiyonlarıdır.

Lokal anestezik etki mekanizmaları hakkında diğer açıklamalar Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde belirtilmiştir (bkz. s. 1764).

İyonizasyon–etki ilişkisi: Lokal anestezik molekülleri, hidrofilik uçlarındaki amin grubu nedeniyle zayıf baz özelliğine sahiptirler. Suda çözünen tuzları (hidroklorür gibi) şeklinde kullanılırlar. Ortamdan proton alarak kısmen, iyonize (katyonik) duruma geçerler:

$$R—NH_2 + H^+ \Leftrightarrow R—NH_3^+$$

Henderson–Hasselbach denklemine göre iyonizasyon derecesi, lokal anestezikler gibi organik bazlar için, ilacın pKa değerine ve ortamın pH'sine aşağıdaki şekilde bağımlıdır:

$$\log\frac{[R\text{–}NH_3^+]}{[R\text{–}NH_2]} = pKa - pH$$

Lokal anesteziklerin pKa değeri, plazma ve ekstraselüler sıvının pH'sine (7.4) yakındır ve 7.6 ile 8.9 arasındadır. Bu nedenle ortam pH'sinin ufak değişiklikleri iyonizasyon derecesini etkiler. Ekstraselüler sıvıda büyük kısmı iyonize de olsa, noniyonize fraksiyonun yüzdesi pek düşük sayılmaz.

Lokal anesteziklerin sodyum kanalı çeperinde, kanalın sitoplazmaya açılan iç deliğine yakın bir yerde bulunan reseptörüne **sadece iyonize (katyonik) şekilleri** bağlanabilir; bağlanma elektrostatik çekim esasına dayanır. Bu yere bağlanamayan non–iyonize şeklin, lokal anestezik etkiye direkt bir katkısı olmaz. Ekstraselüler sıvıda bulunan lokal anestezik molekülleri, yukarıda açıklandığı gibi bağlanma yerine molekülün non–iyonize şeklinin, membranın lipid tabakasını pasif difüzyonla aşarak önce **sitoplazmaya girmesinden sonra ulaşırlar.** Bu şekildeki geçişe sadece non–iyonize şekil elverişlidir, iyonize şekil değildir. Sinir lifinin sitoplazması, ekstraselüler sıvıya göre daha asidiktir (pH = 6.9). Bu nedenle sitoplazmaya giren ilaç moleküllerinin iyonizasyon dereceleri ve dolayısıyla etkinlikleri artar. Aşağıda 5 lokal anestezik ilacın pKa değerleri ve hücre dışında ve hücre içindeki **iyonizasyon yüzdeleri** gösterilmiştir:

Belirtilen duruma göre non–iyonize şekil, molekülün etki yerine ulaşmasını sağlaması bakımından ilacın etkinliğine indirekt olarak yardım eder. Ortam pH'sinin düşmesi lokal anesteziklerin iyonizasyon oranlarını artırır. Tıpta kullanılan lokal anestezik tuzlarının sudaki solüsyonları asid reaksiyon gösterirler; bunların etkili olabilmeleri için doku sıvıları tarafından nötralize edilmeleri gerekir. Lokal anestezik solüsyonlarına alkali ilavesi noniyonize şeklin oranını artırarak, sinir gövdesine nüfuzu kolaylaştırmak suretiyle lokal anestezik etkiyi artırır. Loligo ("squid") dev aksonu gibi büyük çaplı sinir liflerinin içini; lokal anestezik katılmış fizyolojik sıvılarla perfüze etmek ve bu esnada solüsyonun pH'sını değiştirmek suretiyle sinir lifleri üzerinde, katyonik şeklin etkili olduğu kesinlikle gösterilmiştir. Şöyle ki bu özel durumda sıvının sadece pH'sini düşürerek katyonik şekildeki moleküllerin oranını artırıp lokal anestezik etki oluşturmak ve ortamın pH'sini yükselterek lokal anestezik etkiyi ortadan kaldırmak mümkün olmuştur. İn vitro incelemeler lokal anesteziklerin etkinliğinin **çevrenin iyonik koşullarına göre** değişebildiğini göstermiştir. **Ekstraselüler Ca^{2+} düzeyinin yükselmesi** sodyum kanalının düşük afiniteli duruma geçmesine neden olarak lokal anestezikleri kısmen antagonize eder; hipokalsemi ise lokal anesteziyi potansiyalize eder. **K^+ düzeyinin** yükselmesi ise membranı kısmen depolarize edip kanalı yüksek afiniteli inaktif duruma sokarak lokal anesteziklerin etkisini artırır.

Parametreler	Mepivakain	Lidokain	Bupivakain	Tetrakain	Prokain
pKa	**7.6**	**7.8**	**8.1**	**8.5**	**8.9**
[İyonize] / [Non–iyonize] oranı					
a) Ekstraselüler sıvıda (pH = 7.4)	1.6	2.5	5.0	12.6	31.6
b) Hücre içinde (pH = 6.9)	5.0	7.9	15.8	39.8	100.0

Son zamanlarda lokal anestezik solüsyonlarının karbondioksidle doyurulması **(karbonasyon)** suretiyle ilacın hidrokarbonat türevini içeren müstahzarlar pazarlanmaya başlanmıştır; buna bir örnek % 2.2 lidokain karbonat içeren Xylocaine CO_2 müstahzarlarıdır. Bu solüsyonlarla mutad solüsyonlarla elde edilene göre daha çabuk başlayan ve daha güçlü lokal anestezi elde edilir (bkz. 5. Baskı 2. Cilt s. 1698).

Lokal anestezik solüsyonu **aynı yere yinelenerek uygulanırsa,** ilacın etkisi taşifilaksi oluşması sonucu giderek azalır. Bunun nedeni lokal anestezik solüsyonlarının çoğunda hidroklorür tuzunun kullanılması ve bu tuzların injeksiyonluk solüsyonlarının asidik olmasıdır. Aynı yere yinelenerek bu solüsyonun injeksiyonu, dokunun tamponlama kapasitesini azaltır ve ekstraselüler sıvının pH'sini giderek artan bir şekilde düşürür; buna bağlı olarak sinir gövdesi çevresinde iyonize şeklin çoğalması sinir gövdesi ve lifi içine girişi ve etkinliği azaltır. **İnfekte dokulara** infiltre edilen lokal anestezik solüsyonunun etkinliğinin düşük oluşu da, bu durumda ekstraselüler pH'nin düşük (asidik) olmasına bağlıdır.

Lokal anesteziklerin genel yapıları: Lokal anestezik ilaç moleküllerinde (Şekil 56.2) **üç kısım** ayırt edilir: **(i) Hidrofilik grup:** Genellikle tersiyer ve bazen sekonder bir amin grubudur ve sübstitüe edilmiştir. **(ii) Ara zincir:** Genellikle iki veya üç karbonlu bir alkol ya da karboksilli asid grubudur. **(iii) Lipofilik grup:** Molekülün öbür ucunu oluşturan aromatik bir gruptur; bazı ilaçlarda para–aminobenzoik asiddir (prokain ve tetrakainde olduğu gibi), bazılarında benzoik asiddir (kokainde olduğu gibi), bazılarında

sübstitüe anilindir (lidokain, etidokain, mepivakain ve bupivakainde olduğu gibi) ve diğer bazılarında meta–aminobenzoik asiddir. Ara zincirin aromatik grup tarafındaki ucunda bulunan bağ genellikle ya bir **ester bağıdır** (prokain gibi, aromatik grubu PABA olan bileşiklerde olduğu gibi) veya bir **amid bağıdır**. Buna göre lokal anestezik ilaçlar **ester yapılı olanlar ve amid yapılı olanlar** diye iki farklı sınıfa ayrılırlar.

LOKAL ANESTEZİKLERİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Lokal anesteziklerin kimyasal yapısı birbirine benzer; 1. Lipofilik özellikteki aromatik grup, 2. Ara zincir (ester veya amid) 3. Hidrofilik özellik gösteren amino grup.

Aromatik yapı molekülün lipofilik-hidrofobik özelliklerini belirler ve lipid ortamda çözünmeyi sağlar. Amino grubu ise hidrofilik özelliğini belirler ve suda çözünmeyi sağlar. Her iki grubun sahip olduğu özellikler lokal anestezik maddenin aktivitesini tanımlar. Lipidde çözünme ilacın enjeksiyon bölgesinden doku engelini aşarak etki edeceği bölgeye ulaşmasını, suda çözünme ise ilacm hücreler arası sıvıda toplanmayıp dağılmasına yardımcı olur. Ara zincir ise, lokal anestezik maddelerin hidrofilik ve hidrofobik sonlanmaları arasında özel bir bariyer oluştururken aynı zamanda ester ve amid grubu olma özelliklerini belirler.

Bupivakain ve etidokain gibi fazla lipofilik olan ve dokuya bağlanan ilaçların absorpsiyonu yavaştır. Lipofiliklik, dokuya ve sinir içine yayılmayı (difüzyonu) artırır ve dokulara fazla bağlanmayan ilaçların absorpsiyonunu artırabilir. Sinir bloku gibi kısıtlı boyuttaki bir yere yapılan uygulamada, uygulama yerindeki kan akım hızı ve dokuya bağlanma derecesine göre absorpsiyon hızı da değişir. En hızlı absorpsiyon interkostal uygulama yerinden olur, hız sırasına göre bu yeri kodal uygulama yeri, epidural uygulama yeri ve brakial pleksus izler. Siyatik ve femoral sinir çevresine uygulama durumunda absorpsiyon hızı oldukça düşüktür. Absorpsiyona; aşağıda lokal anesteziklerin vazokonstriktör ilaçlarla kombinasyonu bağlamında ayrıca değinilmiştir. Bölgesel anestezi için verildiklerinde, arteriyel kandaki maksimum konsantrasyona çoğu zaman 10-25 dakikada ulaşırlar. Bu nedenle hastanın, injeksiyondan sonra 30 dakika boyunca daha bir dikkatli gözetlenmesi gerekir.

Lokal anesteziklerin doku içinden absorbe edilme hızları ilaca, ilacın uygulandığı dokulara bağlanma derecesine, ilacın uygulanma yerine (özellikle bu yerin vaskülaritesine), bölgesel veya infiltrasyon anestezisi olmasına ve hatta infiltrasyon alanının genişliğine göre değişir.

Lokal anesteziklerin sınıflandırılması; etki süresine ve gücüne,anestezinin başlangıç zamanına, amid veya ester zinciri içermesine gore yapılmaktadır. Ester veya amid yapısında olması local anestezinin biotransformasyon özelliğini ve sistemik toksik etkilerini belirler.

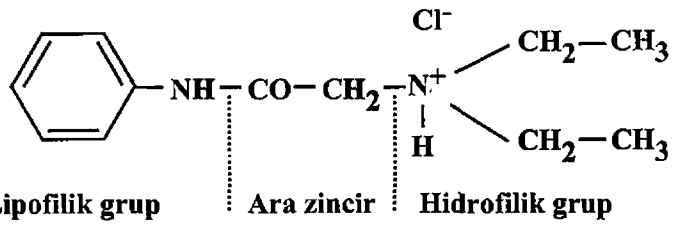
Ester yapılı lokal anesteziklerin büyük kısmı, plazmada **psödokolinesteraz**'lar tarafından kolayca hidrolize uğrar ve hızlı bir şekilde inaktive edilirler; kalan kısmı hepatik esterazlarla parçalanır. BOS içinde esteraz bulunmadığı için intratekal verildiklerinde, etkileri ancak oradan absorpsiyon sonucu ortadan kalkar. **Prokain**'in hidrolizi sonucu, para-aminobenzoik asid (PABA) ve dietilaminoetanol oluşur. PABA, böbreklerden itrah edilir; ikinci metabolit karaciğerde yeniden metabolize edilir. Prokain ve klorprokain en hızlı yıkılan (inaktive edilen) lokal anesteziklerdir; bunların plazmadaki yarılanma ömrü 1 dakikadan daha kısadır.

Amid yapılı olanlar, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından önce N-dealkilasyona uğratılırlar ve sonra hidroliz edilirler. Ancak, **prilokain** önce hidroliz olur ve methemoglobinemi yapıcı metabolitler olan O-toluidin'e ve türevlerine dönüşür. Amid yapılı ilaçların inaktivasyon hızları, ilaçtan ilaca fazla değişkenlik gösterir. En hızlı inaktive edilen amid yapılı ilaç prilokain'dir; onu sırasıyla etidokain, lidokain ve mepivakain izler; bupivakain halen kullanılan amid yapılı lokal anestezikler içinde en yavaş yıkılanıdır. Bu ilaçların inaktivasyon hızları karaciğer hastalıklarında veya genel anestezi ya da propranolol verilmesi gibi karaciğer kan akımını azaltan durumlarda yavaşlar ve sistemik toksisiteleri artar; örneğin lidokain'in normalde 1.6 saat olan yarılanma ömrü ağır karaciğer yetmezliğinde 6 saatin üstüne çıkar.

Amid yapılı lokal anestezikler, plazmada proteinlere fazla bağlanırlar (% 55-96). Bağlanma daha çok α_1-**asid glikoproteine** olur. Romatoid artrit, yanık, myokard infarktusu, kanser, travma, renal transplantasyon, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi durumlarda bu protein'in düzeyi artar. Oral kontraseptif kullananlarda ise 1-asid glikoprotein düzeyi düşer. Bu değişmeler, inaktive edilmek üzere karaciğere ilacın sunulma hızını değiştirir. Bunun pratik bir öneminin olup olmadığı bilinmemektedir. Kanda dolaşan ilacın dağılımında akciğer dokusu içinde tutulma da rol oynar.

Lokal anestezik solüsyonların içerisinde etkin lokal anestezik maddenin yanısıra diğer bazı maddeler de bulunur;

1. Etkin lokal anestezik madde: Ağrı kontrolünü sağlar.
2. Apirojen distile su: Lokal anestezik solüsyonunun taşıyıcısıdır ve osmotik dengeyi sağlamak üzere sodyum klorür ilave edilmiştir.



Şekil 56.2. Lidokain hidroklorürün kimyasal yapısı ve molekülün üç kısmı.

3. Vazokonstriktör madde: Lokal anestezik maddenin absorpsiyonunun geciktirmek suretiyle anestezinin derinliğini arttırmak, etki süresini uzatmak, sistemik toksisite olasılığını azaltmak ve kanamayı önlemek üzere lokal anestezikler içerisine belirli oranlarda ilave edilir.
4. pH düzenleyici: Vazokonstriktör içeren lokal anestezikler içermeyenlere oranla daha asidik yapıdadır.Düşük pH injeksiyon sırasında yanma hissine ve anestezinin etkisinin daha geç başlamasına neden olur.
5. Antioksidan: Vasokonstriktör maddenin yıkımını önlemek için sodyum metabisülfid veya eşit nitelikte başka bir antioksidan madde, anestezik solüsyonlara ilave edilir.
6. Antimikrobik madde: Tek kullanımlık olmayan, birkaç kez kullanılacak olan lokal anestezik solüsyonlar içine kullanımları sırasında bakteri, mantar ve diğer mikroorganizmaların bulaşmasını ve üremesini önlemek için antimikrobik bir madde (metilparaben gibi.) ilave edilmektedir.

Lokal anesteziklerin vazokonstriktör ilaçlarla kombinasyonu: Lokal anestezik solüsyonların uygulandıkları bölgede absorpsiyonunu azaltmak ve buna bağlı bazı avantajlar sağlamak üzere imali sırasında içerisine vazokonstriktör ilaç ilave edilir. Bu sayede; 1. Anestezi uygulanan bölgede lokal kan akışı azalır, absorbsiyonun gecikir ve sistemik toksisite olasılığı azalır. 2. Absorbsiyonun gecikmesi lokal anestezik maddenin etki süresini uzatır ve etki derinliğini arttırır 3.Kanamayı azaltır ve özellikle cerrahi sırasında hekime daha kansız bir ortamda çalışma rahatlığı sağlar.

Lokal anestetik solüsyonları içerisine yukarıda belirtilen amaçlarla eklenen vasokonstriktörler aşağıda gösterilmiştir:

Adrenalin (epinefrin): Lokal anestezik solüsyonlarına vazokonstriktör olarak, genellikle 1:200.000 oranında katılır .Ancak 1:100.000 ve 1:50.000 lik konsantrasyonları da vardır. Adrenalin alfa- ve beta-adrenerjik reseptörleri stimüle ederek sistemik etki gösterebilir. Alfa-adrenerjik reseptörlerin etkilenmesi ile periferik kan damarlarında vazokonstriksiyon oluşur. Beta-adrenerjik reseptörlerin etkilenmesi ile de kalbin atışı sayısında ve kontraksiyonunda artış oluşur, bu durum bazen klinik olarak gözlenebilen kardiyovasküler değişikliklere yol açabilir.

Adrenalin ve benzeri sempatomimetik vazokonstriktörler; tirotoksikoz, hipertansiyon ve diyabet olgularında ve kan basıncı sınırda olan gebelerde ciddi hipertansif krize neden olabilirler. Koroner kalp hastalığı olanlarda angina krizine yol açabilirler.

Noradrenalin (norepinefrin): Adrenalin gibi alfa- ve beta-adrenerjik reseptörleri uyarır. Alfa etkisi baskın olduğundan kalp üzerindeki etkisi daha zayıftır. Noradrenalin ve adrenalinin damar üzerindeki etkisi güçlüdür. Bu nedenle uygulandıkları dokuda vazokonstriksiyon ve oksijen tüketiminde artma yaptıklarından, o bölgede lokal hipoksi ve zedelenme meydana getirebilirler. Bu durum yara iyileşmesinde gecikme, hatta doku nekrozuna yol açabilir. Lokal anestezikler içerisine noradrenalin 1:100.000, 1:50.000 ve 1:30.000 (özellikle diş hekimliği kullanımında) olarak eklenir.

Levonordefrin (Neo-Cobefrin): Alfa- ve beta-adrenerjik reseptörleri uyarır, ancak etkisi adrenalinden daha azdır. Lokal anestezikler içerisine 1:20.000 veya 1:10.000 oranında eklenir.

Fenilefrin (Neo-Synephrin): Sentetik olarak elde edilir. Alfa adrenerjik reseptörler üzerinde güçlü, beta adrenerjik reseptörler üzerinde etkisi yok denecek kadar azdır. Lokal anestezikler içerisine 1:2.500 oranında eklenir.

Felipresin (Oktapresin): Sentetik bir vazopresin türevi olan felipresin (bkz. 84. Konu), antidiüretik ve oksitoksik etkileri nedeniyle hamilelerde kullanılmaz. Lokal doku harabiyeti oluşturmaz, myokard ve adrenerjik sinir işlevi üzerinde etkisi olmadığından disritmi, hipertiroidizm ve adrenalin kullanımının kontrindike olduğu vakalarda tercihan kullanılır. Sistemik toksik reaksiyonları yok denecek kadar azdır. Lokal anestezikler içerisine 1:30.000 oranında eklenir.

Çeşitli ilaçların adrenalinli ve adrenalinsiz solüsyonlarının infiltrasyonu ile oluşan **lokal anestezinin ortalama süresi** (dakika) karşılaştırmalı olarak aşağıda belirtilmiştir (Montastruc, 1988'e göre):

İlaç	% Solüsyon	Adrenalinsiz	Adrenalin 1:200.000 katılmış
Prokain	0.5	20 dak	56 dak
Lidokain	1	128 dak	416 dak
Mepivakain	0.5	108 dak	240 dak
Prilokain	1	99 dak	289 dak
Bupivakain	0.25	199 dak	429 dak

Vazokonstriktör katılması özellikle lidokain, prilokain ve mepivakain gibi ilaçların absorpsiyonunu yavaşlatır. Bupivakain ve etidokain gibi fazla lipofilik ve uzun etkili olan ilaçlar dokuya sıkı bağlandıklarından bunların dokudan absorpsiyonları zaten yavaştır ve vazokonstriktör ilaçlarla absorpsiyonlarının yavaşlatılması gerekmeyebilir.

Adrenalin ve benzeri sempatomimetik vazokonstriktörler; tirotoksikoz, hipertansiyon ve diyabet olgularında ve kan basıncı sınırda olan gebelerde ciddi hipertansif krize neden olabilir. Koroner kalp hastalığı olanlarda angina krizine yol açabilirler.

Parmaklar, burun, kulak kepçesi ve penis gibi nekroz ve gangrene doğal olarak elverişli uç niteliğindeki organlarda lokal anestezi yaparken hangisi olursa olsun vazokonstriktör ilaç katılmış solüsyonların kullanılması kontrindikedir. Bu nedenle, ağrısız sünnette dorsal penis sinirinin bloku vazokonstriktör içermiyen %1'lik lidokain solüsyonu ile yapılır. Aynı şekilde, spinal anestezi için kullanılacak solüsyonlarda, omuriliğin kan akımını azaltmamak için vazokonstriktör içeren solüsyonlar tavsiye edilmez. Bu durumda, vazokonstriktör gerektirmeyen bupivakain ve etidokain gibi ilaçlar tercih edilebilir.

Vasokonstriktör içeren lokal anestezik kullanırken uygun vasokostriktör seçiminde rol oynayan faktörler; anestezi altında yapılacak işlemin süresi, hemostaz gereksinimi olup olmaması ve hastanın tıbbi durumudur.

LOKAL ANESTEZİ ŞEKİLLERİ

Uygulanma şekline ve yerine göre **dört çeşit** lokal anestezi ayırt edilir:

1. Yüzeyel anestezi (topikal blok): Lokal anestezik solüsyonu konjonktiva kesesi, burun, ağız içi, boğaz, trakeo–bronşiyal kanal, uretra, mesane ve diğer yerlerdeki mukoza yüzeylerine uygulanır. Sünnetten sonra da yaraya uygulanabilir. Bu ilaçların çoğu mukoza içine iyi nüfuz ederler ve uygulanma yerlerindeki sinir uçlarını anestezi ederek ağrı ve diğer duyu modalitelerinin SSS'ne iletilmesini bloke ederler. Normal cilde fazla nüfuz etmezler; ancak yanık, sıyrık ve yara hallerinde cilde nüfuz artar. Bu gibi durumlarda lokal anestezik pomadları, zedelenmiş cild bölgesinde ağrıyı kaldırmak için uygulanabilir. Yüzeyel anestezi gözün incelenmesinde ve cerrahisinde, bronkoskopide ve özofagoskopide refleksleri ve ağrıyı ortadan kaldırmak için veya ağız içinde lokal anastezik injeksiyonu öncesi ilgili bölgede iğnenin batma hissini azaltmak üzere sık kullanılır. Vazokonstriktörler mukoza yüzeyinden absorpsiyonu azaltma yönünden fazla etkili değildirler. Bundan dolayı bu tip anestezi esnasında, sistemik toksik etki olasılığı yüksektir. Yüzeyel anestezi için kullanılan lokal anestezikler sprey, solüsyon, jel veya merhem şeklinde hazırlanır ve uygulanır.

Her lokal anesteziğin yüzeyel anestezi için kullanılan preparatı yoktur. Yüzeyel anestezi için en fazla tercih edilen ilaç **lidokain** ve **tetrakain**'dir. Gözde **kokain** de kullanılabilirse de kornea epitelinde dökülme ve midriyazise neden olur; bunun yerine tetrakain ve propakain tercih edilir. Lidokainin yaptığı topik anestezi 2-5 dakika içinde başlar ve en fazla 45 dakikaya kadar sürer. Tetrakainin etkisi biraz daha geç başlar ve 60 dakikaya kadar sürer. Bir uygulama sırasında kullanılabilecek maksimal güvenli doz normal erişkinde lidokain için 300, tetrakain için 50 ve kokain için 150 mg'dır. Anestezi süresini uzatmak için lidokain ve tetrakain preparatına vazokonstriktör katılabilir; bunun için dokuya sokulması az olan adrenalin yerine fenilefrin tercih edilir. Lidokain'in %2.5 prilokain ile yaptığı **ötektik karışım (EMLA)** stabil bir bileşik oluşturur ve intakt cilde iyi nüfuz eder; bu karışım injeksiyon veya ponksiyon yapılacak, kateter takılacak cilt alanına, debridman yapılacak cilt yaralarına ağrıyı gidermek için topikal anestezik olarak sürülür. Bu karışımdaki ilaçlar birbirinin erime noktasını düşürür ve karışım oda sıcaklığında sıvı yağ şeklindedir. İnjeksiyon veya ponksiyon yapılacak cilt bölgesine %4'lük tetrakain jeli de sürülebilir.

2. İnfiltrasyon anestezisi (sınırlı alan bloğu): Lokal anestezik solüsyonu, ağrı duyusunun kaldırılmak istendiği bölgede ve çevresinde cilt altına infiltre edilir. İnfiltrasyona başlamadan önce, infiltrasyon için kullanılacak iğnenin ciltten geçeceği yerde ince bir iğne ile intradermal olarak lokal anestezik injekte edilir. Ayrıca, ciltaltına infiltrasyondan sonra daha derin dokulara da infiltrasyon yapılabilir. Bazen infiltrasyon, girişim yapılacak yerdeki ciltaltı dokusuna yaygın olarak değil, bu yerin çevresine bir halka oluşturacak şekilde cilt altına yapılır ve ortası boş bırakılır. Buna **halka ("ring") blok** adı verilir.

İnfiltrasyon için lokal anestezikler genellikle düşük konsantrasyonda ve alanın büyüklüğüne göre, fazla hacimde kullanılırlar. Bu yönteme genellikle küçük cerrahi girişimlere hastayı hazırlamak için başvurulur. İnfiltrasyon anestezisinde anestezik solüsyonunu geniş bir alana yaymak öngörüldüğünden absorpsiyona bağlı sistemik toksik etkiler sık görülebilir. Bunu önlemek için diğer lokal anestezi şekillerinde de olduğu gibi, lokal anestezik solüsyonu etkili en düşük konsantrasyonda ve yeterli minimum hacimde uygulanmalıdır. Solüsyon içindeki total ilaç miktarının o ilaca ait maksimum doza aşmaması için, injekte edilen solüsyon hacminin yakından izlenmesi ve kaydedilmesi tavsiye edilir. İnfiltrasyon için tercih edilen lokal anestezikler, eskiden prokain ve kloroprokain iken günümüzde onlar gibi vücutta çabuk bir şekilde hidrolizle inaktive edilen ilaçlar olan lidokain, bupivakain ve levobupivakain gibi toksisitesi düşük veya etki süresi uzun olan ilaçlardır. Bunların vazokonstriktör olarak adrenalin katılmış şekilleri de vardır. Lidokain'in ve prokainin %0.5-1'lik, bupivakain'in %0.125-0.25'lik ve levobupivakain'in %0.25'lik solüsyonları kullanılır; maksimal güvenli dozları (adrenalinsiz) sırasıyla 4.5 mg/kg, 7 mg/kg, 2 mg/kg ve 2 mg/kg'dır; adrenalinli solüsyon kullanıldığında bu sınırlar 1/3 oranında artırılır.

3. Sinir bloğu (bölgesel anestezi): Cerrahi girişim yapılacak bölgeyi innerve eden **sinir gövdesinin yanına,** lokal anestezik ilacı ufak hacim içinde yüksek konsantrasyonda injekte etmek suretiyle yapılan anestezidir. Böylece, ilaç uygulanan noktada sinir gövdesi içindeki liflerde iletim bloke edilir. Sinir blokunda, infiltrasyondan farklı olarak, lokal anestezik injekte edilen nokta, cerrahi girişim yapılacak noktadan az veya çok uzaktır. Motor sinir liflerindeki iletim de bloke edileceğinden duyumsama kaybına ilave olarak çizgili kas felci de meydana gelebilir. Sinir blokunun başlıca iki şekli ayırt edilir: **(i) Periferik blok:** Periferdeki büyük sinirlerin veya dallarının yanına lokal anestezik solüsyonu injekte edilerek yapılır; brakial pleksus bloku, interkostal sinir bloku, pudendal sinir bloku, paravertebral blok, diş hekimliğinde yapılan maksiler ve mandibuler sinir blokları, oftalmolojide peribulber blok ve kadın-doğum kliniklerinde paraservikal blok (doğum ağrısını geçirmek için vaginanın dibi ile uterus serviksi arasındaki kavşağa uygulanır) başlıca örnekleridir. **(ii) Santral blok:** Omurilik veya omurilikten çıkan kökler ve spinal sinirler düzeyinde yapılan sinir blokudur. **Epidural anestezi ve kodal anestezi** santral blokun örnekleridir. Aşağıda açıklanan **spinal anestezi** de esasında bölgesel bloktur. Periferik blok ve epidural anestezide yeterli bir lokal anestezi, injeksiyondan ortalama 10–15 dakika sonra başlar.

Epidural (peridural) anestezide lokal anestezik solüsyonu, lomber bölgede veya torasik bölgenin cerrahi girişim yapılacak bölgeye uyan segmenti hizasında epidural (dura dışı) aralığa injekte edilir veya bu aralığa ince bir kateter yerleştirilerek kısa etki süreli ilaçlar tekrarlanarak küçük dozlarda verilebilir. İlaç seçimi, istenilen anestezi süresine göre yapılır. Başlangıçta verilen solüsyon hacmi genellikle 20 ml'yi geçmez. Lokal anesteziyi güçlendirmek ve uygulanan lokal anestezik miktarını azaltmak için solüsyona morfin-benzeri bir ilaç olan fentanil katılabilir. Lokal anestezik ilaç injeksiyon yerinden kısmen dolaşıma geçer; kısmen de durayı geçerek subaraknoid mesafeye (serebrospinal sıvı içine) ulaşır ve orada ön ve arka kökleri etkiler; omurilik dokusuna da nüfuz edebilir. Ayrıca, ila-

cın bir kısmı perinöral lenf yolları boyunca epidural aralıktan dışarı çıkar ve ön köklerle arka köklerin birleşmesi sonucu oluşan spinal sinirleri intervertebral foramenlerin dışında (paravertebral aralıkta) etkiler. **Kaudal anestezi** özel bir epidural anestezi şeklidir. Lokal anestezik solüsyonu sakral hiatus'tan sakral kanal içine verilir ve böylece sakral sinir kökleri bloke edilir. Buna özellikle obstetrikte doğum eylemi sonrasında ve pelvisteki girişimlerde başvurulmaktadır.

Bölgesel blok, sempatik gangliyonları [stellat gangliyon, lomber ve üst torakal (kalp ameliyatları için) paravertebral gangliyonlar gibi] bloke edip periferde vazodilatasyon yapmak suretiyle tanısal ve terapötik amaçlarla da kullanılabilir.

Bölgesel blokun **en önemli komplikasyonu,** sinirin yanında büyük damarlar bulunduğunda, yanlışlıkla damar içine injeksiyon yapılması ve buna bağlı olarak şiddetli sistemik toksisite oluşmasıdır. Bölgesel blokta lokal anestezik, sinir gövdesinin yanına değil de yanlışlıkla içine injekte edilirse nöroma oluşumuna neden olur.

Bölgesel anestezinin daha sonra uygulamaya girmiş ve seyrek kullanılan bir şekli **intravenöz bölgesel anestezi**dir; buna **Bier bloku** adı da verilir. Bu yöntem ayak ve bacaklarda yapılacak girişimlere hastayı hazırlamak için kullanılır. Arteriyel dolaşım sistolik kan basıncının üstünde bir basınçla şişirilen turnike ile durdurulduktan sonra ilaç solüsyonu o bölgenin veni içine düşük konsantrasyonda ve yeterli hacimde injekte edilir. İlaç, solüsyonun uygulandığı damar yatağından dışarıya difüze olarak dokudaki sinir uçlarına tesir eder. Bundan dolayı bu yöntem gerçekte bir infiltrasyon şekli olarak da kabul edilir. Turnike birden açılırsa, ilaç uygulanan bölgeden sistemik dolaşıma fazla miktarda ilaç gitmesi bazen dolaşım kolapsına neden olabilir. Bu tür anestezi için, toksisitesi düşük olan lidokain tercih edilir ve %0.5'lik solüsyonu 40-50 ml verilir (çocuklarda 0.5 ml/kg). Turnike en fazla 2 saat tutulabilir; bunun ötesinde iskemik ağrı ve hasar meydana gelir.

4. Spinal (intratekal) anestezi: Bölgesel bloğun özel bir türüdür. Bu yöntemde lokal anestezik solüsyonu, omuriliğin alt ucunun (L_2 vertebra hizası) altında kalan bölgede subaraknoid aralığa yani serebrospinal sıvı içine genellikle 3 ml'yi geçmeyen bir hacimde injekte edilir. Böylece, gerek dorsal ve gerekse ventral köklerdeki sinir liflerinde iletim bloke edilir. Ön köklerde lokal anesteziğe duyarlı gama motor aksonların blokajıyla yan tesir olarak kaslarda gevşeme ve T_1'den L_2'ye kadar olan ön köklerdeki preganglıyonik sempatik liflerde iletimin kesilmesiyle kan basıncında belirgin düşme gelişebilir. Spinal anestezi, alt ekstremiteler, rektum, perine ve pelviste yapılan cerrahi girişimlerde tercih edilir. Spinal anestezide anestezinin lomber bölgeye kısıtlı kalmasını sağlamak bazen mümkün olmayabilir; bundan dolayı lomber bölgeye verilen solüsyon bazen torakal ve servikal bölgelere yayılabilir, interkostal ve frenik sinirleri felcederek solunum durmasına neden olabilir. Hatta daha yukarılara çıkarak solunum merkezi ve vazomotor merkezi felcedebilir.

Spinal anestezi sırasında lokal anesteziğin belirli bir bölgede kalması, **solüsyonun dansitesini ve hastanın pozisyonunu** ayarlamak suretiyle büyük ölçüde sağlanabilir. Spinal anestezi için genellikle dansitesi serebrospinal sıvınınkinden yüksek **(hiperbarik) solüsyon** kullanılır. Hasta oturur veya baş yukarıda yatar durumda iken hiperbarik solüsyon uygulandığında, solüsyon lomber bölgede (cauda equina üzerinde) kalır. Hiperbarik solüsyon yaklaşık 15 dakika içinde dilüe olup izotonik (izobarik) hale geçeceğinden, bundan sonra hastanın pozisyonunun değiştirilmesi solüsyonun yerini değiştirmez.

Hiperbarik solüsyon, lokal anestezik solüsyonunu % 10'luk hipertonik glukoz solüsyonu ile yarı yarıya karıştırmak suretiyle hazırlanabilir. Lidokain ve bupivakain'in hazır hiperbarik solüsyonu vardır. Spinal anestezide ilaç solüsyonu hacmi 3 ml'yi geçerse yukarı doğru yayılma artar. Spinal anestezide seyrek olarak ve duruma göre **hipobarik solüsyon** uygulanır. Hipobarik solüsyon, normobarik solüsyonu steril su ile karıştırarak hazırlanabilir.

Spinal anestezi için vazokonstriktörlü solüsyon tavsiye edilmez (bkz. s.686). Spinal anestezi için kullanılan solüsyonlar, temas ettiği omurilik bölgesi ve sinir köklerinde nadiren lokal tahriş ve zedelenme (nörotoksik etki) yaparak **haftalarca veya aylarca süren** motor ve/veya duyusal **bozukluk** yapabilir; klorprokain kullanılan birkaç olguda bu durumun solüsyon içine antioksidan olarak katılan sodyum sülfite bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Epidural ve spinal anestezide lokal anesteziklerin bir alternatifi, aynı yoldan verilen **morfin** veya **fentanil**dir (bkz. 64. Konu). Morfin veya fentanil solüsyonu intratekal veya epidural yolla sadece cerrahi lokal anestezi için değil, fakat cilt altına implante edilen bir minipompa ve silikon kateter kullanılarak **kronik kanser ağrısına** karşı da kullanılabilir; zamanla morfine ve fentanile karşı tolerans geliştiğinden bu son durumda alternatif ilaç olarak bupivakain'in minipompa ile verilmesi denenmektedir. Adı geçen iki ilaç lokal anesteziklerle kombine şekilde de uygulanabilirler; örneğin sözkonusu anestezi türü için kullanılacak bupivakain solüsyonuna 50–100 μg fentanil katılabilir.

LOKAL ANESTEZİKLERİN DİĞER FARMAKOLOJİK ETKİLERİ (YAN TESİRLERİ VE TOKSİSİTESİ)

Lokal anestezikler uygulanma yerlerinden absorbe edilerek çeşitli organları etkileyebilirler ve böylece, istenmeyen birçok tesire neden olabilirler.

Dolaşan kanda lokal anestezik konsantrasyonu, eksitabl hücrelerde membran stabilizasyonu yapacak kadar yükseldiğinde, santral sinir sistemi (SSS), kalp ve solunum merkezi gibi yaşamsal önemi olan yapılar, konsantrasyona–bağımlı bir şekilde etkilenirler. Böyle bir etkilenme, ilacın aşırı dozda lokal uygulanması sonucu absorpsiyonla dolaşıma fazla geçmesine bağlı olarak veya kaza sonucu ilacın damar içine injeksiyonuna bağlı olarak meydana gelir. Bu nedenle lokal anestezik madde injekte edilirken injektör pistonunun geri çekilerek injektöre kan gelip gelmediğine bakmak tavsiye edilir. Ancak, kan gelmese bile bir damara girilmiş olması veya damarın parçalanmış olması mümkündür; damar çeperi çekme sırasında iğne ucunu tıkayarak kanın çekilmesini engelleyebilir. Yukarıda belirti-

len durumlar söz konusu değilse ve kişide bu ilaçların metabolizması ile ilgili bir defekt yoksa olağan dozda verilen ilaçla sistemik yan tesir olasılığı düşüktür. Aşırı doza veya damara kaçmaya bağlı yan tesirler, eksitabl hücrelerin aynı temel mekanizma ile etkilenmesine bağlı olduğundan bütün lokal anestezikler ile genellikle aynı olur.

Lokal anesteziklerin artan dozları veya plazma konsantrasyonları ile SSS, genellikle kalpten önce (yani daha düşük konsantrasyonlarda) etkilenir. Ancak bupivakin ile santral ve kardiyak toksik etkiler aynı plazma konsantrasyonlarında görülür. **SSS ile ilgili yan tesirler** başlangıçta anksiyete, kulak çınlaması, ağız çevresinde (sirkumoral) keçelenme ve acayip davranıştır. Sonra bilinç kaybı olur ve konvülsiyonlar olabilir, en sonunda solunum merkezi felci sonucu solunum durur. Lokal anesteziklerin SSS ile ilgili yan tesirleri, antiaritmik olarak i.v. lidokain verilenlerde dozla ve plazma konsantrasyonu ile ilişkili bir biçimde incelenmiş ve **aşağıdaki durum gözlemlenmiştir:**

Düşük plazma konsantrasyonlarında (0.5–4 μg/ml lidokain gibi), SSS ile ilgili hafif yan tesirler ortaya çıkar (örneğin uyuşukluk, kafada boşluk duyumsama, vertigo, uykululuk [somnolans] ve dezoriyantasyon gibi). Bu konsantrasyonda lidokain antikonvülsan etkinlik gösterebilir; bu durum olasılıkla epileptojenik odakların ve fasilitatör nöronların inhibisyonuna bağlıdır. Konsantrasyon yüksekse (4.5–7 μg/ml lidokain gibi), SSS'de yaygın bir stimülasyon hali gelişir, buna bağlı olarak huzursuzluk, korku, üşüme–titreme, psikomotor ajitasyon, yüzde ve ektremite kaslarında çekilmeler, tremor, kulak çınlaması, esneme ve görme bulanıklığı gibi belirtiler ortaya çıkar. Jeneralize tonik ve klonik konvülsiyonlar ortaya çıkabilir; bu, özellikle, hiperkapni ve kan pH'sinin düşmesi durumunda olur. Bu nedenle hastada respiratuvar asidoz olması konvülsiyon için önemli bir risk faktörüdür. Aşağıda belirtildiği gibi diazepam ile premedikasyon konvülsiyonu önleyebilir. Lokal anesteziklerin yaptığı eksitasyonun, beynin direkt stimülasyonundan ziyade beyin korteksi üzerindeki inhibitör etkinliğin deprese edilmesine (disinhibisyona) bağlı olması olasıdır. Lokal anestezik konsantrasyonu plazmada daha da yükselirse (lidokain'in kanda 7.5 μg/ml'nin üstüne çıkması gibi), kortikal ve subkortikal bölgeler deprese edilir ve yeniden sedasyon hali görülür; daha sonra bilinç kaybı ve belirgin solunum depresyonu olur.

SSS ile ilgili yukarıda belirtilen çoklu-fazlı (mültifazik) etkiler **hızlı gelişme gösterir.** Lokal anestezi esnasında uyuklamaya başlayan bir hastanın kısa zamanda komaya girmesi mümkündür. Bu ilaçlar tarafından deprese edilen solunum merkezi, stimülan (analeptik) ilaçlara yanıt vermez; solunum merkezinin depresyonu gerçekte aşırı stimülasyonun bir sonucudur. Bu durumda yardımlı solunum uygulamak tek çaredir.

Barbitüratlar (tiopental gibi) ve benzodiazepinler, lokal anesteziklerin yaptığı konvülsiyonları ortadan kaldırırlar; bu amaçla çabuk tesir eden diazepam, tiopental, pentobarbital ve benzeri ilaçlar i.v. kullanılırlar. Diazepam 2.5 mg'lık, tiopental 50–100 mg'lık ve pentobarbital 25 mg'lık ufak dozlar halinde 3 dakika kadarlık aralarla birkaç kez injekte edilir. Solunum yollarının açık kalması sağlanır. Alveoler ventilasyon, tercihan % 100 oksijen inhale ettirilerek, manüel yöntemle veya respiratörle yapılan yardımlı solunum ile idame ettirilir. Hiperoksemi konvülsiyonu geçirebilir. Bu nedenle ve kan pH'sini yükselterek hipokalemi yaptığı için, konvülsiyonları geçirmek amacıyla hiperventilasyon yapılması tavsiye edilir. Ekstraselüler sıvının K^+ düzeyinin azalması, sinirlerde hiperpolarizasyonu teşvik ederek lokal anesteziklerin etkinliğini azaltır. Önceden sedatif dozda diazepam veya barbitürat verildiğinde, lokal anesteziklerin yapacağı hafif eksitasyon belirtileri önlenebilir ve bu şekilde bir premedikasyon uygulanması yararlı olur. Ancak sedatif dozda barbitüratlarla konvülsiyonlar önlenemez. İnsanda konvülsiyonlara karşı süksinilkolin (mekanik ventilasyon yapma olanağı bulunduğu takdirde) kullanılabilir. Kokain'in beyin korteksi üzerine selektif ve güçlü stimülan etkisi vardır, keyif artırıcı etkisi nedeniyle i.v., intranazal veya inhalasyon yoluyla kötüye kullanılır (bkz. 65. Konu).

Lokal anestezikler sistemik dolaşıma yeterli miktarda geçerlerse, yukarıda belirtildiği gibi, **kalbi ve ayrıca damar sistemini** de doza ve konsantrasyona bağımlı şekilde etkileyebilirler. Kalp üzerindeki etkileri, esasta **sınıf I antiaritmik ilaçlarınkine benzer.** Myokardda kontraktilite, eksitabilite ve iletim hızını azaltırlar. İntrakardiak bloklar yapabilirler. En fazla kardiyotoksik etkisi olanlar kokain, bupivakain ve tetrakaindir. Kokain ve tetrakain yüzeyel anestezi dışında kullanılmaz, dokuya injekte edilmeleri kesinlikle kontrindikedir. Ventriküler fibrilasyon ve kalp durması (arrest) yapabilirler. SSS'nin aşırı depresyonu yanında bu durumun da bilinç kaybına yol açtığı hatırda tutulmalıdır. Solunum inhibisyonuna veya durmasına bağlı **hipoksi,** düzeltilmezse adıgeçen tehlikeli aritmilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Kardiyotoksik etkilerin **resüsitasyonla** ve **yinelenen adrenalin injeksiyonu ile** ortadan kaldırılması mümkün olmayabilir. Bazı lokal anestezikler (lidokain gibi), düşük konsantrasyonlarda aritmojenik değil, antiaritmik etki yaparlar. Lokal etkileriyle arteriyolleri genişletirler ve uygulandıkları bölgede kan akımını artırırlar; daha düşük konsantrasyonlarda vazokonstriksiyon yapabilirler. Vazokonstriktör ilaç katılmadığı takdirde kendi absorpsiyonlarını genellikle hızlandırırlar. Ayrıca bulbustaki vazomotor merkezi de deprese edebilirler. Lokal anesteziklerin etkisi altında **hipotansiyon ve bradikardi** (daha sonra taşikardi) gelişir. Hipotansiyon halinde hasta, Trendelenburg pozisyonuna sokulur; fenilefrin, metoksamin ve mefentermin gibi vazokonstriktör ilaçlar injekte edilebilir. Kalp durması (asistoli) halinde hemen ekstratorasik manüel kalp masajına başlanır. Bu ilaçların kardiyovasküler etkilerinin, kısmen içindeki sempatomimetik ilaca bağlı olabileceğini de hatırda tutmak gerekir.

Lokal anestezikler duyarlı kimselerde **vazovagal refleks** sonucu, kısa süreli ve kendiliğinden geçen **nörojenik hipotansiyon veya bayılma** meydana getirebilirler. Bu durum bir idiosenkrazi olarak kabul edilir. Ayrıca nadir olarak akut anafilaktik şoka bağlı hipotansiyon ve diğer belirtiler meydana gelebilir. Bu aşırı duyarlık olayları dozdan bağımsızdır.

Alerjik nitelikteki **aşırı duyarlık,** lokal anestezik maddeye karşı olabileceği gibi solüsyon içindeki **katkı**

maddelerine (özellikle flakon içindeki çoklu–dozlu solüsyonlara konulan metilparaben ve benzeri prezervatif maddelere) karşı da olabilir. **Amid türevi lokal anesteziklerin** alerjik reaksiyon yapma **potansiyeli,** ester tipi ilaçlarınkinden belirgin derecede daha düşüktür. Aşırı–duyarlık sonucu lokal doku ödemi, dermatit, injeksiyon yerinin uzağında anjioödem, astma nöbeti ve nadiren de yukarıda belirtildiği gibi, akut anafilaktik şok meydana gelebilir; bu son durum girişim yapılmazsa ölümle sonuçlanabilir. Lokal alerjik reaksiyonlar antihistaminiklerle ve ödem olmuşsa s.k. adrenalin injeksiyonu ile düzeltilebilir. Antihistaminik ilaçların da lokal anestezik etkisi olduğundan klasik lokal anestezik ilaçlara alerjisi olan kimselerde, lokal anestezi için, kimyasal yapı bakımından farklı olmaları nedeniyle duruma göre antihistaminik solüsyonları kullanılabilir.

Lokal anestezikler yüksek konsantrasyonlarda dolaşıma geçtiklerinde, nöromüsküler kavşaklar ve otonom gangliyonlarda impuls aşırımını bloke ederek felç hali meydana getirebilirler. Düz kaslı organların tonus ve motilitesini yüksek dozlarda deprese ederler. Prilokain yüksek konsantrasyonda dolaşıma geçtiğinde, oldukça sık olarak methemoglobinemi ve bazen syanoz yapar.

Lokal anestezikler plasentadan kolayca fötal dolaşıma geçerler. Doğum sırasında ağrı kesmek için veya cerrahi girişim için gebede uygulanan mutad dozlarda, genellikle fötusta belirgin bir bozukluk yapmazlar ve Apgar değerlerini değiştirmezler. Aşırı dozda kullanıldıklarında bebekte belirgin bir SSS depresyonu, çizgili kas tonusunda azalma ve bradikardi yapabilirler.

SINIFLANDIRMA ve İLAÇLAR

Aşağıda lokal anestezikler kimyasal yapılarına göre, **amid yapılı olanlar, ester yapılı olanlar ve diğerleri** şeklinde **üç gruba ayrılarak** incelenmişlerdir. **Ester yapılı** olanlar plazma psödokolinesterazı ve ayrıca karaciğer esterazları tarafından parçalandıklarından kısa etki sürelidirler. **Amid yapılı** olanlar bu enzimler tarafından değil, karaciğerdeki mikrozomal enzimler tarafından ve daha yavaş parçalanırlar; gerek lokal ve gerekse sistemik etkileri ester yapılı olanlarınkinden daha uzundur. Ester yapılı olanlara göre çok daha seyrek alerjik reaksiyon yaparlar.

1. AMİD YAPILI LOKAL ANESTEZİKLER

Lidokain (Xylocaine)

Kimyaca N–dietilaminoasetil – 2,6 – ksilidin hidroklorür'dür. Yapısı bakımından prokain ve benzeri ilaçlardan farklı olduğundan onlara alerjik hastalarda kullanılabilir.

Adrenalin içermeyen veya çeşitli oranlarda adrenalin içeren (1: 50 000, 1:100 000 ve 1:200.000) solüsyonları vardır. Adrenalinsiz solüsyonunun etki süresi çok kısadır (15-20 dakika). Adrenalin içeren solüsyonunun etkisi ise en az 2 saat sürer. 1: 100 000 adrenalin içeren lidokainin etkisi 3-4 saate kadar uzar. Lokal anestezik etkisi, uygulandıktan 3–5 dakika sonra başlar ve 10–15 dakikada maksimuma erişir.

Lidokain'in eskiden beri kullanılan prokain'e göre üstünlüğü, yüzeyel anesteziye de olanak vermesi, etkisinin daha çabuk başlaması, dokuda daha iyi yayılması, etkisinin daha güçlü ve daha uzun olmasıdır. Ancak lidokain, diğer amid yapılı lokal anesteziklere kıyasla en kısa etki süreli iki ilaçtan biridir (diğeri mepivakain). Lidokain yüksek miktarda absorbe edildiğinde, sedatif etki gösterir ve uyku hali meydana getirebilir. İlginç olarak status epileptikusta i.v. verilerek denenmiş ve etkili bulunmuştur. Akut lidokain zehirlenmesi esnasında eksitasyondan ziyade SSS depresyonuna ait belirtiler görülür; zehirlenmenin ancak ileri döneminde konvülsiyonlar belirir. Santral sinir sistemi ile ilgili yan tesirleri, kalple ilgili olanlara göre genellikle daha düşük plazma konsantrasyonlarında (daha erken) ortaya çıkar.

Yüzeyel anestezi için lidokain'in % 2'lik veya % 4'lük solüsyonu kullanılır. Bir uygulamada kullanılabilecek maksimum lidokain miktarı 320 mg'dir. Ciltteki veya anorektal bölgedeki lezyonlara karşı % 2.5 veya 5'lik pomadları (günde maksimum 35 g pomad) uygulanabilir. Postherpetik nöraljiye karşı intakt cilde 12 saatte bir uygulanan %5'lik **flaster (TTS, transdermal therapeutic system) şekli** bazı ülkelerde kullanılmaktadır. **İnfiltrasyon anestezisi** için % 0.5'lik veya % 1'lik solüsyonu kullanılır; injekte edilecek hacim içindeki toplam lidokain bir uygulama sırasında 4.5 mg/kg'ı (maksimum 320 mg'ı) geçmemelidir ve bu sınır, doku içine injeksiyonu gerektiren aşağıdaki diğer tür uygulamalar için de geçerlidir.

Bütün **bölgesel blok** şekilleri için kullanılabilir. Bu amaçla en sık kullanılan iki ilaçtan biridir (diğeri bupivakain). Sinir bloku için % 1'lik solüsyonu 30 ml'ye kadar veya % 2'lik solüsyonu 15 ml'ye kadar uygulanır. Kaudal veya lomber epidural anestezi için % 1'lik, 1.5'luk veya 2'lik solüsyon kullanılır. Spinal anestezi için % 1.5'luk (2 ml) veya % 5'lik (1–1.5 ml) hiperbarik solüsyonu uygulanır. "Cluster" baş ağrısı sırasında, ipsilateral burun deliğine, 1 ml % 4'lük solüsyonunun sfenopalatin fossa'ya erişecek şekilde damlatılmasının ağrıyı geçirebileceği bildirilmiştir; mukozada vazodilatasyon yaptığı için birlikte fenilefrin uygulanması tavsiye edilmiştir.

Lidokain ayrıca ventriküler aritmilerin önlenmesi veya tedavisi için i.v. yoldan injeksiyon ve infüzyon şeklinde kullanılır. Bu amaçla uygulanacak olan solüsyonun adrenalinsiz olmasına dikkat etmek gerekir. Lidokain'in antiaritmik ilaç olarak kullanılışına 41. Konuda değinilmiştir.

Lidokain, genel anestezide kasları gevşetmek için sık olarak kullanılan, süksinilkolin'in nöromüsküler bloke edici etkisini bilinmeyen bir mekanizma ile artırmaktadır.

Bupivakain (Marcaine) ve benzerleri

Mepivakain'e yapıca benzeyen bir bileşiktir; ondan piperidin halkası üzerinde metil grubu yerine butil grubu içermesi ile ayrılır. Lokal anestezik etkinliği bakımından gravimetrik olarak mepivakain ve lidokainden 4 kez daha güçlüdür. Etki süresi, onlarınkinden 2–3 kez daha uzundur. **En uzun etkili** iki lokal anestezikten biridir (diğeri etidokain). Etkisi geç (30 dakikada) maksimuma ulaşır ve ortalama 5-6 saat sürer. İnfiltrasyon anestezisi, sinir bloku, epidural ve kaudal anestezi için kullanılır; bu anestezi türleri için kullanılan solüsyonların yüzdesi ve doz maksimumu Tablo 61.2'de gösterilmiştir. Yüzeyel anestezi için kulla-

nılmaz. Uzun etkili oluşu ve duyusal sinir liflerine motor sinir liflerine oranla daha belirgin derecede seçici etki (diferansiyel blok) yapması nedeniyle obstetrikte epidural anestezi için tercih edilir. İntratekal veya epidural uygulandığında, lokal anestezikler içinde motor sinir iletimini en az bozarak duyusal iletimi bloke eden ilaçtır.

Levobupivakain: Rasemik bir karışım olan bupivakain'in levo(S) izomeridir. R izomerine göre daha az toksiktir. Etkisi bupivakain'den biraz zayıftır, fakat onunki kadar uzun sürer. Plazma klerensi ve eliminasyon yarılanma ömrü daha kısadır; sinir bloku ve epidural blok için kullanılır.

Ropivakain: Bupivakain'in propil homoloğunun levo izomeridir. Bupivakaine üstünlüğü bakımından levobupivakaine benzer. Motor sinirleri bloke etme gücü, bupivakain'inkinden azdır; onlara daha az dokunur. Levobupivakain gibi sinir bloku, epidural blok ve infiltrasyon anestezisi için kullanılır.

Prilokain (Citanest)

Kimyasal yapısı, in vitro ve in vivo koşullarındaki lokal anestezik etkisinin gücü ve vücuttaki metabolizması yönlerinden lidokain'e benzer. Ancak lokal anestezik etkisi lidokaininkinden daha geç başlar ve uzun sürer. İlk çıktığı zaman toksisitesinin lidokaininkinden daha az olduğu iddia edilmişse de uzun süre kullanılınca bu iddiaların tutarlı olmadığı anlaşılmıştır. Vazokonstriktörsüz olarak kullanılabilir. Lidokain gibi sedatif etki yapar. Lidokainden farklı olarak, mutad dozlarda kullanıldığında bile sık olarak **methemoglobinemi** yapar; bu nedenle sık kullanılan bir lokal anestezik değildir. Bu olay prilokainden vücutta oluşan metabolitlere (o–toluidin, p–hidroksitoluidin ve nitrozotoluidin) bağlıdır. Doz 600 mg'dan daha düşükse methemoglobinemi, genellikle syanoz yapacak kadar belirgin değildir (maksimum doz için bkz. Tablo 56.2). Bu ilacın yaptığı methemoglobinemi geri-dönüşlüdür. Bununla beraber sür'atle ortadan kaldırılması için, 1–2 mg/kg dozunda ve % 1'lik solüsyon halinde **metiltioninyum klorür (metilen mavisi)** i.v. olarak en az 5 dakika sürecek şekilde yavaş injekte edilir; bu antidot methemoglobini hemoglobine indirger. Ayrıca oksijen inhalasyonu yaptırılır. Metilen mavisi yerine indirgeyici olarak i.v. askorbik asid de kullanılabilir. Doğum sırasında anneye uygulanan prilokain yenidoğanda methemoglobinemi ve syanoz oluşturabilir. Methemoglobinemi, solunum ve kalp yetmezliği olanlarda ve ağır anemisi olanlarda sorun yaratabilir.

Prilokain, yüzde 1–3'lük solüsyon halinde infiltrasyon, sinir bloku ve spinal anestezi için uygulanır (Tablo 61.2).

Anemisi veya akciğer ya da kalp hastalığı nedeniyle hipoksisi olan hastalarda methemoglobinemi kolayca oluştuğundan, bunlarda prilokain kullanılmamalıdır. Sözkonusu yan tesiri nedeniyle prilokain böyle bir eğilimi olmayan kimselerde de tercih edilmez.

Kartikain (artikain): Yapıca prilokaine benzer; ancak diğer amid türevi ilaçlardan farklı olarak fenil halkası

TABLO 56.2

Lokal anestezik ilaçların kullanıldıkları anestezi şekilleri ve kullanılan solüsyonlarının yüzdesi ve bir işlem sırasında uygulanacak toplam ilaç miktarı

İlaç	Lokal anestezi şekline göre %				Maksimum ilaç dozu (mg)[5]
	Yüzeyel[1]	İnfiltrasyon[2]	Sinir bloku[3]	Spinal ve benzerleri[4]	
Lidokain	2—4	0.5—1	0.5—2	1—5 (S, K, E)	500 (200)
Bupivakain	—	0.25—0.75	0.25—0.5	0.25—0.75 (K, E)	225 (175)
Levobupivakain	—	0.25	0.25-0.5	0.25-0.5 (K,E,S)	150
Etidokain	—	0.5	0.5—1	1—1.5 (E)	400 (300)
Prilokain	—	1—2	1—3	1—3 (K, E)	300[6] (400)
Tetrakain	0.5—2	—	—	–	50
Dibukain	0.5—1	—	—	0.25 mg (S)	10
Kartikain	—	1—2	2—4	5	500 (400)
Kokain	1—4	—	—	—	150
Prokain	—	0.25—0.5	1—2	1—5 (S)	500 (650)
Kloroprokain	—	1	1—2	2—3 (K, E)	1000 (800)
Mepivakain	2—3	0.5—1	1—2	1—2 (E)	400 (400)
Benzokain	5—20	—	—	—	—

1. Yüzeyel anestezi için kullanılan preparatlar solüsyon, sprey, pomad ve krem şeklindedirler.
2. İnfiltrasyon yapılacak solüsyon içinde uygulanacak ilaç miktarı maksimum doz sütununda yazılı değeri geçmemelidir. Uygulanacak solüsyon hacmi fazla ise solüsyonun yüzdesi, alt sınırı oluşturan değerde olmalıdır (yüzde, tek değer değil de aralık şeklinde belirtilmişse).
3. Periferik sinir bloku için kullanılan solüsyonlar belirtilmiştir.
4. S: spinal (subaraknoid) anestezi. K: kaudal anestezi. E: epidural anestezi. Bazı ilaçlar bunlardan sadece biri veya ikisi için kullanılır.
5. Bir kezde 70 kg ağırlığındaki sağlıklı bir hastada uygulanacak maksimum dozu gösterir. Etki süresinin uzunluğuna göre 1-2 saat sonra ikinci bir uygulama yapılabilir. 24 saatlik maksimum doz genellikle bir kezlik dozun iki katını geçmez. Dozlar adrenalin veya diğer bir vazokonstriktör içeren solüsyon halinde yapılan uygulama için geçerlidir. Vazokonstriktörsüz verilebilen ilaçların o şekilde uygulanan maksimum dozları ayrıca parentez içinde gösterilmiştir. Maksimum dozlar genellikle AMA (1986)'ya ve Kayaalp (2005)'e göre belirtilmiştir; uygulamada preparatın prospektüsünde anestezi şekline göre genellikle ml solüsyon olarak verilen maksimum değere uyulmalıdır.
6. Felipresin içeren şekli.

değil, tiofen halkası içerir. Etkisi çabuk başlar ve uzun sürer. İnfiltrasyon anestezisi, sinir bloku, epidural ve spinal anestezi için kullanılır. Belirgin vazodilatör etkiye sahip olduğu için mutlaka vazokonstriktör ilavesi ile hazılanmış preparatları kullanılır. Özellikle dişhekimliğinde 1:200.000 ve 1:100.000 adrenalin içeren preparatları mandibüler veya maksiler sinir bloku için tercih edilir.

Dibukain (Nupercaine): Gravimetrik olarak prokain'e göre 15 kez daha güçlü olan ve o oranda da daha toksik bir lokal anesteziktir. Gravimetrik etki gücü yönünden lokal anesteziklerin en güçlüsü olarak kabul edilebilir, ancak toksisitesi de yüksek olduğundan bunun pratik bir değeri yoktur. Sadece yüzeyel olarak kullanılması tavsiye edilir. Toksisitesi nedeniyle diğer lokal anestezi şekilleri için tavsiye edilmez. % 0.1'lik solüsyonları konjonktiva kesesine ve % 0.5–1'lik solüsyonları burun ve boğaz mukozasına uygulanabilir. Cilt lezyonları ve rektum lezyonları üzerinde uygulanmaya özgü % 0.5'lik merhemi de vardır. Etkisi çabuk başlar ve uzun sürer.

Mepivakain (Carbocaine): Lokal anestezik etki gücü ve süresi ve kullanılış şekilleri bakımından lidokaine benzeyen diğer bir amid türevi lokal anesteziktir. Ondan farkı, yüzeyel olarak uygulandığında etkinliğinin düşük olması nedeniyle bu yoldan tercih edilmemesidir. Türkiye'de pazarlanmamıştır. Özelliklerine 11. Baskıda değinilmiştir (bkz. 56. Konu).

Etidokain (Duranest): İnjeksiyon suretiyle kullanılan lokal anestezikler içinde en fazla lipofilik olanıdır. Etkisi çabuk başlar ve etki süresi bupivakaininki kadar uzundur; ona göre daha fazla motor sinir bloku yapar. İnfiltrasyon anestezisi, sinir bloku ve epidural anestezi için kullanılır.

2. ESTER YAPILI LOKAL ANESTEZİKLER

Kokain

Güney Amerika'da Andlar bölgesinde yetişen Erythroxylon coca türü bitkilerin yapraklarından elde edilen, tek doğal lokal anesteziktir. Ekgonin'in benzoik asid esteridir. Kokain ilk kez 1884 yılında Koller tarafından topikal anestezide kullanılmıştır. Halen de bu amaçla kullanılmaktadır.

Kokain hidroklorür'ün % 1–4'lük solüsyonları sadece yüzeyel anestezi için boğaz ve burun mukozasında kullanılır. Eskiden gözde de kullanılmış ise de kokain korneada kuruma, kornea epitelinde dökülme yaptığından ve midriyazis yapıp görmeyi bozduğundan günümüzde tercih edilmez. Kokain'in sempatomimetik etkisi nedeniyle yaptığı midriyazis bazı hallerde istenmiyen bir durum olabilir. Kokain yüzeyel anestezi dışında kullanılmaz. Eczanede hazırlanan solüsyonları kısa zamanda kullanılmalıdır; oda sıcaklığında bir hafta içinde yaklaşık % 50 oranında etkinliğini kaybeder.

Vazokonstriktör etkisine karşın, kokain, uygulandığı mukoza yüzeylerinden kolayca absorbe edilir ve sistemik etki oluşturur. Dolaşıma geçen kokain'in farmakokinetiğine 65. Konuda değinilmiştir. Toksisitesinin fazlalığı ve kötüye kullanım olasılığı nedeniyle bugün tercih edilen bir yüzeyel anestezik değildir.

Kokain, lokal anestezik etkisi yanında belirgin sempatomimetik etkinlik gösteren bir ilaçtır. Bu etkinlik kokain'in adrenerjik sinir uçlarında amin pompasını bloke ederek mediyatör noradrenalin'in inaktivasyonunda en önemli mekanizmayı oluşturan re–uptake olayını inhibe etmesine bağlıdır. Kokain, sempatomimetik etkisi nedeniyle, uygulandığı mukoza yüzeyinde vazokonstriksiyona bağlı solukluk meydana getirir. Esas itibariyle vazomotor merkezi uyarması sonucu ve kısmen de periferik sempatomimetik etkisiyle kan basıncını yükseltir; yüksek dozda ise hipotansiyon ve dolaşım kolapsı yapar. Vücut temperatürünü artırır. Küçük dozlariyle vagus merkezini uyararak bradikardi ve daha yukarı dozlarda taşikardi yapar. Kokain, dışardan injekte edilen katekolaminlerin (özellikle noradrenalin'in) presör etkilerini artırır. Buna karşılık indirekt etkili sempatomimetik aminlerin adrenerjik sinir ucuna uptake'ini inhibe ederek, katekolamin açığa çıkarmalarına olanak vermez ve etkilerini azaltır.

Kokain'in beyin üzerinde stimülan ve keyif verici etkisi vardır.Bu etkiler amfetaminlerinkine benzer. Amfetaminler gibi öfori yapar. Kokain keyif verici madde olarak kötüye kullanılan ve bağımlılık oluşturan ("narkotik") ilaçların kontrolu hakkındaki hükümlere tabi olan bir ilaçtır (bkz. 65. Konu). Türkiye'de kırmızı reçeteye (narkotik reçetesine) yazılır; bir reçeteye yazılabilecek maksimum miktarı 225 mg'dir.

Ester yapılı diğer lokal anestezikler gibi kokain de vücutta çabuk hidroliz edilerek inaktive edilir. Kokain'in letal dozu mutad olarak 1.2 g kabul edilirse de 20 mg kokain uygulanmasından sonra, olasılıkla idiyosenkrazi sonucu, ölüm olduğu bildirilmiştir.

Prokain

Prokain, PABA'nın dietilaminoetanol ile yaptığı esterdir. Hidroklorür tuzunun solüsyonu halinde kullanılır. Prokain kokainin oluşturduğu doku hasarı üzerinde yapılan araştırmalara dayalı olarak sentez edilen ve doku içerisine uygulanan ilk lokal anesteziktir. 1904'te Almanya'da Einhorn tarafından sentez edilmiş ve 1905 Braun tarafından klinik kullanıma girerek tıpta modern lokal anestezi çağını başlatmıştır. Daha sonra bulunan diğer lokal anestezikler için karşılaştırma tabanı oluşturmuştur. Vücutta, esterazlar tarafından PABA ve dietilaminoetanola hidroliz edilir.

Etki gücünün zayıf olması, etkisinin geç başlaması ve daha sık alerjik yan tesirler yapması nedenlerinden dolayı daha sonra çıkan amid türevi lokal anestezikler **prokain'in yerini almışlardır.** Bu nedenle, lokal infiltrasyon anestezisi dışında diğer anestezi şekillerinde pek kullanılmaz. İnfiltrasyon için adrenalin katılmış % 0.25–0.5'lik solüsyonu kullanılır. Prokain kanda, plazma psödokolinesterazı ile eritrositlerin asetilkolinesterazı tarafından ve kısmen de karaciğerdeki esteraz tarafından çabuk bir şekilde hidroliz edilerek inaktive edilir. Türkiye'de artık üretilmemektedir.

Oksibuprokain: Prokain türevidir. %0.45'lik solüsyonu oftalmolojide lokal göz anestezisi için kullanılır.

Tetrakain (Pantocaine)

Prokainden daha toksik olan bir lokal anesteziktir. Bu farklılığın ana nedeni tetrakain'in dokuda ve karaciğerde prokain'e göre daha yavaş metabolize edilmesidir.

Doku içine injekte edilmez; bu nedenle, infiltrasyon anestezisi ve sinir bloku için kullanılmaz. Yüzeyel anestezi için cilt lezyonlarında veya anusta % 0.5–2'lik pomadı,

burun ve boğaz mukozasında ve gözde % 0.5-1'lik lokal solüsyonu uygulanır. Kanser kemoterapisine bağlı olarak gelişen ağrılı ağız lezyonlarının (mukozit) (bkz. 36. Konu) tedavisinde hastayı rahatlatmak için kullanılabilir.

3. DİĞER LOKAL ANESTEZİKLER

Bunların bir kısmı benzoik asid esteridirler. Suda az, fakat yağda fazla çözünen ilaçlar olmaları nedeniyle merhem şeklinde, zedelenmiş cilt bölgeleri ile anus mukozasına yüzeyel uygulanmak suretiyle kullanılırlar. Yağlı solüsyon, serpme tozu ve süpozituvar halinde de uygulanırlar. Bu ilaçlar arasında **benzokain (Anesthesin, etilamino–benzoat), butilaminobenzoat (Butesin), Butesin pikrat, siklometikain sülfat ve ortoform bulunur.** Absorpsiyonları az olduğundan belirgin bir sistemik toksisite gösteremezler. Benzokain, suda çok az çözünen ve yüzeyel lokal anestezi için % 5–20 oranında ilaç içeren merhem halinde kullanılan zayıf bir lokal anesteziktir. **Benzil alkol** ve **saligenin** gibi aromatik alkollerin de, lokal anestezik etkisi vardır.

Kapsaisin (trans–8–metil–N–vanilil–6–nonenamid): Biberin acı tadını veren tahriş edici alkaloiddir. Belirli aferent sinir ucu tiplerinde (kimyasal, termal ve mekanik nitelikteki ağrılı stimuluslarla uyarılan polimodal nosiseptörlü, ince C liflerinin uçlarında) desensitizasyon yaparak ve daha yüksek dozda bu uçlardaki P maddesi ve benzeri nöropeptidlerde tükenme (deplesyon) yapar. Bu nöropeptidler ağrı siniri uçlarının, ağrılı stimuluslar tarafından uyarılmasına aracılık ederler. Kapsaisin, belirtilen etkilerini, sinir lifi membranı üzerindeki **kapsaisin (diğer adıyla vaniloid)** reseptörleri aracılığı ile yapar. Böylece lokal analjezik etki oluşturur. % 0.025'lik kremi bazı romatizmal ağrılara (örneğin osteoartritte olduğu gibi) karşı ağrılı eklem bölgesine günde 3–4 kez sürülerek kullanılır. Daha yüksek yitilikli kremi (%0.075'lik) postherpetik ağrıya, ağrılı diyabetik nöropatiye ve diğer ağrılı nöropatilere karşı ağrılı bölgeye günde 3-4 kez sürülerek kullanılır (BNF57, 2009). Gerçek bir lokal anestezik değildir. Sadece ağrı duyusunu ortadan kaldırır, diğer duyu modalitelerine dokunmaz. Etkisi 1–2 haftalık uygulamadan sonra belirginleşir. Göze veya yaralı cilt bölgelerine değdirilmemelidir. Merhem kullanıldıktan sonra el iyice yıkanmalıdır. Türkiye'de halen bulunmaz. Bazı ülkelerde şiddet gösteren kişileri kısa süre zararsız hale getirmek, daha doğrusu inkapasite ("subdue") etmek için sprey şeklinde göz yaşartıcı gaz yerine kullanılır. Spreyi, kokainin toksikasyonunda letaliteyi artırır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **Lidokain hidroklorür müstahzarları:**
   - Aritmal Ampul (Osel): 100 mg lidokain hidroklorür/5 ml, 5x5 ml ve 100x 5 ml ampul/kutu; 500 mg lidokain hidroklorürn /5 ml, 3x5ml ve 100x5ml ampul/kutu
   - Calgel Jel (GlaxoSmithKline: % 0.33 lidokain hidroklorür ve % 0.1 setilpirindinyum klorür, 20 g/tüp
   - Dentinox Diş Jeli (Abdi İbrahim): 3.4 mg lidokain hidroklorür, 3.2 mg hidroksipolietoksidodekan ve 150 mg kamomil tentürü/g , 20 g/tüp
   - Jetmonal Ampul (Adeka): 100 mg lidokain hidroklorür/ 5 ml, 5x5 ampul/kutu; 200 mg lidokain hidroklorür/ 10 ml, 10x10 ampul/kutu; 500 mg lidokain hidroklorür/ 5 ml, 3x5 ampul/kutu
   - Jetokain Simplex Ampul (Adeka): 40 mg lidokain hidroklorür /2 ml 10x 2ml ampul/kutu.
   - Stilex Jel (Abdi İbrahim): 15 mg lidokain hidroklorür, 15 mg mepiramin maleat ve 50 mg dekspantenol / g, 30 g/tüp
2. **Prilokain hidroklorür müstahzarları:**
   - Citanest Enjeksiyonluk Solüsyon İçeren Flakon (AstraZeneca): % 2 prilokain hidroklorür, 1x20 ml flakon/kutu
   - Emla Krem (AstraZeneca): 25 mg lidokain ve 25 mg prilokain hidroklorür/ 1 g, 5x5 g tüp/kutu
   - Priloc Enjeksiyonluk Solüsyon İçeren Flakon (Vem): % 2 prilokain hidroklorür, 1x20 ml flakon/kutu
3. **Mepivakain hidroklorür müstahzarları:**
   - Isocaine Enjeksiyonluk Solüsyon İçeren Karpül (Vem): 30 mg mepivakain hidroklorür/ ml, 50x1.8 ml karpül/kutu
   - Safecaine Enjeksiyonluk Solüsyon İçeren Karpül (Vem) Ampul: 30 mg mepivakain hidroklorür/ml, 20x2 ml karpül/kutu
4. **Kartikain hidroklorür (atrikain hidroklorür) müstahzarları:**
   - Ultracain Ampul (Sanofi Aventis): 100 mg artikain hidroklorür, 5x5 ml ampul/kutu
   - Ultracain Flakon (Sanofi Aventis): 400 mg artikain hidroklorür, 1x20 ml flakon/kutu
   - Ultracain D-S Ampul (Sanofi Aventis): 80 mg artikain hidroklorür ve 0.012 mg adrenalin hidroklorür, 20x2 ampul/kutu
   - Ultracain D-S Forte Ampul (Sanofi Aventis): 80 mg artikain hidroklorür ve 0.024 mg adrenalin hidroklorür, 20x2 ampul/kutu
   - Ultracain D-S Forte Karpül (Sanofi Aventis): 40 mg artikain hidroklorür ve 0.006 mg adrenalin hidroklorür/ml, 100x1.7 ml karpül/kutu
   - Ultracain D-S Forte Karpül (Sanofi Aventis): 40 mg artikain hidroklorür ve 0.012 mg adrenalin hidroklorür/ml, 100x1.7 ml karpül/kutu
5. **Bupivakain hidroklorür müstahzarları:**
   - Bustesin Enjeksiyonluk Solüsyon İçeren Flakon (Vem): % 0.5 bupivakain hidroklorür, 1x20 flakon/kutu
   - Bustesin Spinal Heavy Enjeksiyonluk Solüsyon İçeren Ampul (Vem): % 0.5 bupivakain hidroklorür, 5x4 ampul/kutu
   - Marcain Enjeksiyonluk Solüsyon İçeren Flakon (AstraZeneca): % 0.5 bupivakain hidroklorür, 1x20 flakon/kutu
   - Marcain Spinal Heavy Enjeksiyonluk Solüsyon İçeren Ampul (AstraZeneca): % 0.5 bupivakain hidroklorür, 5x4 ampul/kutu
6. **Ropivakain müstahzarları:**
   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
7. **Dibukain klorür (sinkokain hidroklorür) müstahzarları:**
   - Ultraproct Pomat (İntendis): 0,92 mg fluokortolon pivalat, 0,95 mg fluokortolon kaproat ve 5 mg sinkokain hidroklorür/g, 10g tüp/kutu
   - Ultraproct Supozituvar (İntendis): 0,612 mg fluokortolon pivalat, 0,630 mg fluokortolon kaproat ve 1 mg sinkokain hidroklorür/g, 10 supozituvar/kutu
8. **Prokain ve oksibuprokain hidroklorür müstahzarları:**
   - Türkiye'de şu anda Prokain ve oksibuprokain müstahzarı pazarlanmamaktadır.
9. **Tetrakain hidroklorür müstahzarları:**
   - Türkiye'de halen tek başına müstahzarı pazarlanmamıştır.
10. **Benzokain müstahzarları:**
    - Kortos Krem (Embil): 5 mg hidrokortizon asetat, 25 mg benzokain /g, 30 g tüp/kutu
11. **Levobupivakain hkl müstahzarları:**
    - Chirocaine İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren Ampul (Abbott): 25 mg levobupivakain hidroklorür/10ml; 50 mg levobupivakain hidroklorür/10ml, 75 mg levobupivakain hidroklorür / 10 ml, 10x10 ampul/kutu

57. Konu
NÖROMÜSKÜLER BLOKE EDİCİ İLAÇLAR

Giriş • Nöromüsküler Kavşakta İmpuls Aşırımı ile İlgili Olaylar • Nöromüsküler Bloke Edici İlaçların Etki Mekanizmaları ve Sınıflandırılmaları • Depolarizasyonsuz Blok Yapan İlaçların Temel Farmakokinetik Özellikleri • 1. Depolarizasyonsuz Blok Yapan İlaçlar • D-Tübokürarin Klorür • Atraküryum bezilat • Panküronyum bromür • Veküronyum bromür • Roküronyum • Mivaküryum • Depolarizasyonsuz Blok Yapan İlaçlarla Diğer İlaçlar Arasındaki Önemli Etkileşmeler • 2. Depolarizasyonlu Blok Yapan İlaçlar • Süksinilkolin klorür • Nöromüsküler Bloke Edici İlaçlar Arasındaki Farmakodinamik Etkileşmeler • Nöromüsküler Bloke Edici İlaçların Kullanılış Yerleri • Botulinum Toksini • Müstahzar Örnekleri •

Nöromüsküler kavşak, motor sinirlerin çıplak (miyelinsiz) uçları ile çizgili kas hücre membranının yaptığı kavşak yeridir. Burada motor sinir ucu bir plak şeklinde yassılaşmıştır ve "sinir son plağı" adını alır. Sinir son plağı, bağlı haldeki asetilkolin molekülleri ile dolu binlerce vezikül içerir. Bunun karşısındaki çizgili kas hücre membranı farklılaşmış bir yapı gösterir. Kas hücre membranının bu kısmına **son plak** (eski adıyla **kas taban plağı**) adı verilir. Kıvrımlı oluşu plağın yüzey alanını 6 kez artırır; fakat son plak çizgili kas hücresi membran yüzeyinin ancak % 0,1'ini teşkil eder. Nikotinik tipteki asetilkolin reseptörleri kıvrımların tepesinde yoğunlaşmıştır; oralarda reseptör dansitesi yaklaşık 10.000 reseptör molekülü / μm^2'dir. Kıvrımların çukurluğuna doğru dansite düşer. Kas hücresinin kavşak dışında kalan membran bölümü üzerinde ise reseptör dansitesi düşük veya hiç yoktur; denerve kasta ise bu bölümdeki reseptör dansitesi belirgin şekilde artar. Bir son plaktaki toplam reseptör sayısı, bulunduğu kasa göre 1.000.000 ile 10.000.000 arasında değişir.

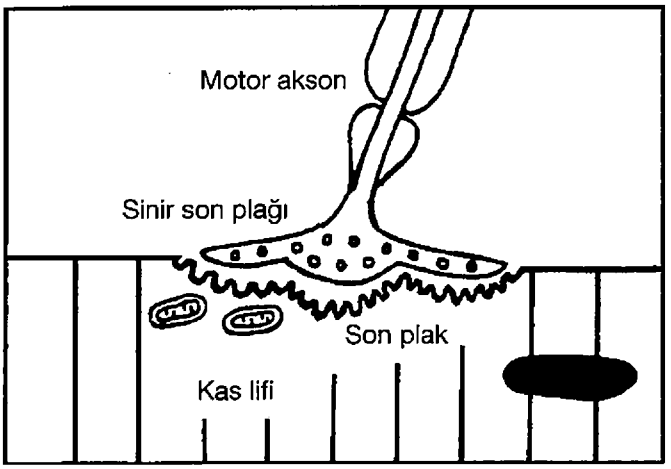
Memelilerde bir kas lifi (hücresi) bir tek son plak içerir, diğer bir deyişle bir sinir dalı ile kavşak yapar. Öte yandan, bir motor akson periferdeki ucunda çok sayıda dallara ayrılır ve her bir dal bir kas hücresini innerve eder. Bir motor aksonun dalcıkları ile birlikte innerve ettiği onlarca veya yüzlerce çizgili kas hücresinin tümü bir **motor üniteyi** oluşturur.

Nöromüsküler kavşakta impuls aşırımı ile ilgili olaylar

Nöromüsküler bloke edici ilaçların etki yeri olan nikotinik reseptörlerin çizgili kaslarda bulunan "kas tipi reseptörler" ile beyin ve otonomik gangliyonlarda bulunan "nöronal tip reseptörler" olmak üzere en az 2 tipi vardır. Bu iki tipin oligomerik yapısı ve antagonistlere karşı davranışı farklıdır. **Kas tipi (N_M) nikotinik reseptörler** 250.000 dalton molekül ağırlığında **pentamerik bir protein kompleksidir**; iki alfa ve birer beta, gama ve delta alt-birimlerinden oluşur; erişkin hayvanlarda gama'nın yerini epsilon alt-birimi alır (bkz. 70. Konu). Bu alt-birimler **ortada sodyum kanalını** oluşturacak şekilde bir çiçeğin taç yaprakları veya rozet gibi dizilmişlerdir. Asetilkolin ile agonistlerinin ve antagonistlerin bağlanma yeri; alfa alt-birimleri üzerinde birer tane bulunur. Bungarus multicinctus ve kobra (Naja naja) alt-türü yılanların α-toksinleri (α-bungarotoksin gibi), kasların nikotinik reseptörlerine irreversibl bir şekilde bağlanarak bloke ederler; bunlar 1970'lerde yapılan nikotinik reseptörlerin izole edilip saflaştırılmasına yönelik çalışmalarda reseptör markeri olarak kullanılmıştır.

Motor sinir lifinde yayılan depolarizasyon sinir ucuna eriştiğinde Ca^{2+} kanalları açılır ve Ca^{2+} sinir ucuna girer; aksoplazma içindeki vezikülleri etkileyerek bunların, içlerindeki asetilkolin moleküllerini kavşak aralığına boşaltmalarına neden olur. Sözkonusu kavşak-öncesi (pre-junctional) veya presinaptik kalsiyum kanalları memelilerde **P-tipi kanallardır** (amfibilerde N-tipi); bunlar non-aromatik bir poliamin olan huni-ağ toksini (funnel web toxin) ve peptid yapılı omega-agatoksin-İVA ile bloke edilirler. Adıgeçen iki madde, huni-ağlı örümceğin (Agelenopsis apenta, "funnel web spider") venomundan elde edilir. Çizgili kas hücresi membranında , dihidropiridinler (nifedipin gibi) ile bloke edilen L-tipi kalsiyum kanalları bulunursa da bunların normal stimülasyon koşullarında fonksiyonel bir önemi pek yoktur; çünkü depolarizasyon sırasında çizgili kas hücresinde düzeyi yükselen kalsiyumun kaynağı bu kanallardan giren kalsiyum değil, sarkoplazmik retikulumdan salıverilen kalsiyumdur.

Motor sinir uçlarından asetilkolin vezikülü parsiyel eksositozla salıverilir; bir vezikülün salıverdiği asetilkolin molekülü miktarı (yaklaşık 10^5 molekül) bir **kuvantum** kabul edilir. Kuvantumlar istirahat durumunda spontan olarak rastgele salıverilir ve son plakta küçük amplitüdlü **minyatür son plak potansiyeli (MEPP)** oluşturur; bu, 1-2 mikrosaniyede ortadan kalkar ve bu süre nikotinik reseptörün ortalama açık kalma süresine eşittir. Sinaps aralığındaki ve reseptörler üzerindeki asetilkolin molekülleri kavşakta bol miktarda bulunan asetilkolinesteraz tarafından çok çabuk parçalanırlar. Böylece kolinerjik reseptörler tekrar serbest hale getirilirler ve daha sonraki impulsa yanıt vermeye hazır duruma sokulmuş olurlar. Motor sinir elektriksel olarak stimüle edildiğinde çok daha fazla sayıda kuvantum senkron bir şekilde salıverilir; bu durum, nikotinik reseptörlerin asetilkolin tarafından daha çok sayıda ve senkron olarak etkilenmesi sonucu, son plağın lokalize ve kademeli depolarizasyonuna neden olur. Böylece **son plak potansiyeli (SPP, "end plate potential")** oluşur. Bu kademeli depolarizasyon bir **spayk potansiyeli** tetikleyecek derecede şiddetli olmuşsa meydana gelen depolarizasyon çizgili kas hücre membram boyunca yayılır. Kompetitif blok yapan nöromüsküler bloke ediciler, SPP'nin yüksekliğini (amplitüdünü) düşürürler. SPP'nin güvenlilik faktörü görece yüksektir ve onun yayılan aksiyon potansiyelini



Şekil 57.1. Nöromüsküler kavşağın şematik görünüşü, sinir ve kas düzeyinde meydana gelen fizyolojik olay zinciri ve kasılmayı etkileyen ilaçların etki yerleri (aşağı dönük ok azaltmayı ve inhibisyonu, yukarı dönük olan ise artırmayı ifade eder). SPR: sarkoplazmik retikulum.

NÖROMÜSKÜLER AŞIRIMLA İLGİLİ BAŞLICA OLAYLAR	BAZI İLAÇLARIN VE İYONLARIN ETKİ YERLERİ
1. Sinir aksiyon potansiyeli ↓ Na^+	– Nikotin, asetilkolin, antikolinesterazlar: 4↑, 5↑
2. Sinir ucu depolarizasyonu ↓ Ca^{2+}	– Nöromüsküler bloke edici ilaçlar: 4 ↓, 5 ↓
3. Asetilkolin salıverilmesi ↓	– Botulinum toksini, prokain, Mg^{2+}: 3 ↓
4. Reseptör aktivasyonu ↓ Na^+	– Ca^{2+}: 3↑, 7↑
5. Son-plak potansiyeli ↓	– Na^+: 1↑, 2↑, 5↑, 6↑
6. Yayılan potansiyel ve triad noktaların aktivasyonu ↓	– Kafein: 7↑
7. SPR'nin aktivasyonu ve Ca^{2+} salıverilmesi ↓ Ca^{2+}	– Kinin: 6 ↓ – Efedrin: 4↑
8. Kasılma	– Dantrolen: 7↓

tetikliyememesi için nöromüsküler bloke edicilerin SPP'nin yüksekliğini genellikle en az % 70 oranında azaltmaları gerekir.

Çizgili kas hücre membranının SPP tarafından tetiklenen depolarizasyonu, hücre membranının kas hücresi içine eldiven parmağı gibi girmiş olan kısmını oluşturan enine (transvers) tübüllerin (T tübüllerin) membranını da depolarize eder. Bunun sonucu, T tübülü ile sarkoplazmik retikulum (SR) membranının sıkı temas noktaları olan **"triad" bölgesi**nde tübül membranındaki L tipi Ca^{2+} kanalı proteini ile sarkoplazmik retikulum membranında yerleşmiş olan **ryanodin reseptör 1** (RYR–1) **proteini** arasındaki sıkı kenetlenme nedeniyle depolarizasyon sonucu L tipi Ca^{2+} kanallarından içeri giren "tetikleyici" Ca^{2+}, sarkoplazmik retikulum membranı boyunca yerleşmiş **"reseptör-kalsiyum salıverme kanalı kompleksi"**ni (diğer adıyla ryanodin reseptörlerini) aktive eder; bu olayda triad bölgesindeki RYR-1'ler, voltaj duyargası (sensor) gibi hareket eder. Sonuçta sarkoplazmik retikulum membranındaki bütün kalsiyum kanalları açılarak retikulumdaki depodan çizgili kas hücresi sitoplazması (sarkolemması) içine hızlı bir şekilde Ca^{2+} salıverilir. Salıverilen kalsiyum iyonları aktin–myozin sistemini etkileyerek çizgili kas hücresinin kasılmasına neden olurlar. Daha sonra SR membranı üzerindeki **kalsiyum pompası ("SERCA")**, Ca^{2+}'u SR içine hızlı bir şekilde pompalayarak gevşeme oluşturur.

Yukarıdaki duruma göre **kalsiyum,** çizgili kasın kasılması ile ilgili iki olayda aracılık eder: (i) Motor sinir ucunda depolarizasyonla asetilkolin salıverilmesi olayı arasındaki kenetlemeyi sağlar **(eksitasyon–salıverilme keneti).** (ii) Çizgili kas hücresinde hücre membranının depolarizasyonu ile kasılma arasındaki kenetlenmeyi sağlar **(eksitasyon–kontraksiyon keneti).** Kalsiyumun bu etkileri mağnezyum tarafından antagonize edilir.

Nöromüsküler kavşakta sinir ucu ve kas düzeyinde meydana gelen fizyolojik olaylar ve bunlar üzerinde çeşitli ilaçlarla diğer maddelerin etkileri Şekil 57.1'de özetlenmiştir. Kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini irreversibl olarak bloke eden botulinum toksini özel bazı indikasyonlarda çizgili kasları gevşetmek için lokal olarak kullanılabilir.

Nöromüsküler bloke edici ilaçların etki mekanizmaları, sınıflandırılmaları ve temel farmakolojik özellikleri

Nöromüsküler bloke edici ilaçlar etki mekanizmaları ve etki kalıpları bakımından iki gruba ayrılırlar.

Kompetitif blok yapanlar: Bunlara **depolarizasyonsuz blok yapanlar** ("non-depolarizing") adı verilir. En eski örneğini kürar veya küraın aktif alkaloidi olan D-tübokürarin oluşturur. Bu gruptaki ilaçlar kas son plağındaki reseptörlere karşı, nörotransmiter asetilkolin molekülleri ile yarışırlar (kompetisyon). Böylece kompetitif antagonizma ile asetilkolin'in son plak üzerindeki depolarizan etkisini azaltırlar veya tamamiyle engellerler. Bu ilaçların etkisi altında son plak stabilize edilmiş olur. Son plak potansiyeli küçülür.

Bu grup ilaçların yaptığı felç nöromüsküler kavşakta asetilkolin konsantrasyonunun artmasıyla azaltılabilir; antikolinesterazlar bu mekanizma ile felci ortadan kaldırırlar veya azaltırlar. Başta neostigmin olmak üzere çeşitli **antikolinesterazlar** klinikte bu gruptaki ilaçların antagonisti olarak kullanılırlar. Son plağın deneysel lokal depolarizasyonu da (son plağa katodik akım ve K^+ uygulanması halinde olduğu gibi) felci azaltır. Bu gruptaki ilaçlar kısmi bir felç yapan ufak dozlarda verildiklerinde, kas sinirine uygulanan stimulusun frekansı artırılırsa, kasılma stimülasyonun devam etmesine karşın aynı düzeyde sürdürülemez; giderek azalır. Bu olaya **tetanik zayıflama** (tetanic fade) adı verilir ve depolarizasyonsuz blokun bir göstergesidir, (Şekil 57.2); fakat **posttetanik potansiyalizasyon** olayı yani tetanik stimülasyonun ardından aralıklı stimülasyona geçildiğinde meydana gelen tuviç şeklindeki kasılmaların amplitidünün artması olayı ortadan kalkmaz. Felç edici etki **tonik (kırmızı) kaslarda, fazik (beyaz) kaslar**dakinden daha güçlü olur. Kasın soğuması, olasılıkla repolarizasyonu zorlaştırıp asetilkolinin depolarizan etkisini güçlendirdiği için felcin azalmasına yol açar.

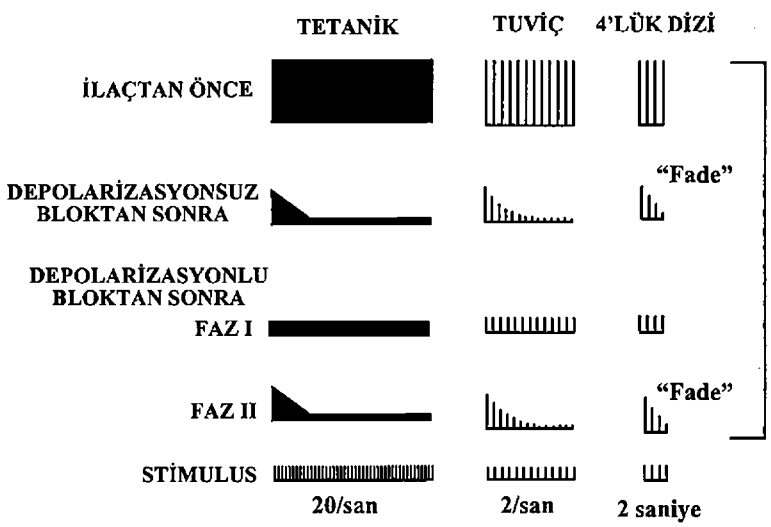
Söz konusu ilaçlar çizgili kasların kas iğcikleri ("muscle spindle") içindeki **intrafüzal kas liflerin**deki nöromüsküler kavşakları da bloke ederler; bu kavşaklar D-tübokürarin'e ekstrafüzal kavşaklardan daha duyarlıdırlar. Bu gruptaki ilaçların ufak dozda verilmelerinden sonra çizgili kasların tonusunun azalması veya kaybolması, kısmen intrafüzal kas liflerinin blokajına bağlıdır. İntrafüzal liflerin felci, **kas iğciği aferentlerin**deki deşarj frekansını azaltır, sonuçta alfa-motor nöronlar üzerinde kas iğciğinin tonik stimülan etkisi ortadan kalkacağından çizgili kaslarda hipotoni veya atoni olur.

Fizyolojik olarak son plağın, motor sinir ucundan salıverilen asetilkolin (Ak) ile tam bir depolarizasyonu ve kasılmanın başlatılması için plaktaki Ak reseptörlerinin ufak bir fraksiyonunun asetilkolin molekülleri tarafından etkilenmesi ("işgali") yeterlidir. Bu nedenle yarışma (kompetisyon) suretiyle blok yapan ilaçlar, plaktaki toplam reseptörlerin en az yaklaşık %75'ini işgal edene kadar nöromüsküler aşırımda zayıflama ve kas felci başlamaz. Nöromüsküler kavşakların çoğunda bu oran aslında %80-90 arasındadır.

Yarışma suretiyle blok yapan ilaçların nöromüsküler kavşakta **postsinaptik membrandaki (kas son plağındaki)** kolinerjik reseptörlerden başka, ayrıca motor sinir ucundaki **presinaptik kolinerjik reseptörleri** de bloke etikleri ve aşırımın bloke edilmesinde bu etkinin ikincil önemde bir katkısının olduğu deneysel bulgulara dayanarak bazı araştırıcılarca ileri sürülmüştür. Bu konuda ek bilgi Kitabın 10.Baskısından alınabilir (bkz. s.809).

Yarışma suretiyle blok yapan ilaçlardan bazıları (galamin ve pankuronyum gibi) **antimuskarinik** etki de gösterirler. Bu etki özellikle kalpte belirgindir. Belirtilen ilaçlar kalpteki postsinaptik (kavşak-sonrası) M_2 tipi muskarinik reseptörleri bloke ederler.

Depolarizasyon suretiyle blok yapanlar: Bu ilaçlar nöromüsküler kavşaklardaki etkileri bakımından asetilkolin'e benzerler. Son plakta kolinerjik reseptörleri etkilemek suretiyle, onun gibi lokal depolarizasyon yaparlar. Ancak bu ilaçların yaptığı depolarizasyon, bir impulsun açığa çıkardığı asetilkolin'in normalde yaptığı bir kaç milisaniyelik depolarizasyonun aksine, uzun süreli olur ve dakikalarca devam eder. Bunun sonucu olarak son plakta **desensiti-**



Şekil 57.2. Kasa giden motor sinire uygulanan **tetanik elektriksel stimülasyonun yaptığı kasılmanın** ve 2 Hertz frekansındaki seyrek stimuluslar ile yapılan 4'lük dizi (train of 4) stimülasyonun oluşturduğu **tuviç tipi kasılmaların,** depolarizasyonsuz-blok yapan ilaçtan sonraki durumu (ikinci sıra) ve depolarizasyonlu blok yapan süksinilkolinin yaptığı faz I blok sırasındaki (üçüncü sıra) ve faz II blok sırasındaki (dördüncü sıra) durumları).

zasyon gelişir; asetilkolin molekülleri bu durumdaki kas taban plağına etki yapamayacakları için kas felc edilmiş olur. Bu gruptaki nöromüsküler bloke edici ilaçlar intravenöz yoldan verildikleri zaman, başlangıçta bir süre için (bir veya birkaç dakika) nöromüsküler kavşağı tıpkı asetilkolin gibi uyarırlar ve blok bundan sonra yerleşir. Deney hayvanlarında kas sinirlerinin aralıklı uyarılmasına bağlı tuviç amplitüdünü önce kısa bir süre artırırlar ve sonra azaltırlar; başlangıçtaki uyarıcı etkileri nedeniyle fasikülasyon şeklinde kasılmalar da yaparlar (bkz. s.700-01).

Aslında, desensitizasyon motor sinir ucundan salıverilen asetilkolin'in de yapabildiği bir olaydır; ancak fizyolojik koşullar altında asetilkolin çok çabuk yıkıldığı için depolarizasyon yapar, fakat desensitizasyon yapamaz; önceden antikolinesteraz verilerek yıkımı yavaşaltıldığında o da desensitizasyon yapabilir. Antikolinesteraz ilaçlarla zehirlenme olgularında olduğu gibi, nöromüsküler kavşakta aşırı miktarda asetilkolin birikmesi orada devamlı depolarizasyon ve desensitizasyon sonucu çizgili kas felcine neden olur.

Son plağın hiperpolarizasyonu (örneğin deneysel olarak lokal anodik akım uygulanması gibi), bu gruptaki ilaçların yaptığı felci azaltır. Felcedici etki fazik (beyaz) kaslarda, tonik (kırmızı) kaslardakinden daha belirgindir. Bazı hayvan türlerinde depolarizan ilaçlar kaslarda kontraktür ve spastik paralizi yaparlar (kuşlarda ve kurbağada olduğu gibi). İnsan ekstraoküler kas liflerinde ve masseter kasında kısa süren **kontraktür** yapabilirler. İntrafüzal kas liflerinde de kontraktür yaparlar ve sonuçta kas iğciği aferentlerindeki deşarj frekansını artırırlar, bundan dolayı deneysel olarak ön köklerden kaydedilen monosinaptik refleksleri başlangıçta potansiyalize ederler ve sonra bilinmeyen bir mekanizma ile deprese ederler. Daha önce, D–tübokürarin veya benzeri bir kompetitif ilacın düşük dozda injeksiyonu, bu gruptaki ilacın etkisini kısmen antagonize eder.

Kısmi felç halinde kas sinirine uygulanan tetanik stimülasyon, felci artırmaz; bu stimülasyonun yaptığı kasılma aynı düzeyde sürdürülür (Şekil 57.2); fakat depolarizasyonlu blok yapan ilaçlar posttetanik potansiyalizasyonu ortadan kaldırırlar.

Depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların temel farmakokinetik özellikleri

Nöromüsküler bloke edici ilaçlar intravenöz yoldan verilirler. Plazmada doruk konsantrasyona, bolus injeksiyon bittikten 1–2 dakika sonra ulaşırlar. Ancak aşağıda açıklanan nedenlerle felç edici etkinin başlaması ve maksimuma erişmesi süksinilkolininkine göre epey sonra olur. Şöyle ki eşik–altı (subparalizan) dozları verildiği zaman maksimum blok genellikle 5–7 dakika sonra olur. Bunun açıklaması, farmakokinetik kompartman modeli kavramına göre, ilacın etki yapabilmesi için çizgili kaslarda "etki kompartmanı"na girmesinin gerekmesi varsayılarak yapılır. Kandan bu kompartmana difüzyon yavaş olur ve bu difüzyonun hız sabitesi, yarılanma–zamanı esas alınarak 5–10 dakika olarak hesaplanmıştır. Depolarizasyonsuz blok yapanlar içinde etkisi en çabuk başlayan **rokuronyum**dur. Kalp debisinin veya kasta kan akımı hızının azalması, giriş hızını düşürür ve etkinin daha da geç başlamasına yol açar.

Depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların plazma konsantrasyonlarının azalması başlangıçta, **dağılım suretiyle** olur ve azalma hızlıdır; bundan sonra azalma, karaciğer ve/veya böbreklerden **eliminasyon suretiyle** ve daha yavaş olur. Bu nedenle söz konusu ilaçların bir dağılımla ilgili yarılanma ömürleri ($t_{1/2\alpha}$) ve bir de eliminasyon yarılanma ömürleri ($t_{1/2\beta}$) vardır. Atraküryum ve onun tek bir izomeri olan sisatraküryum karaciğer veya böbreklerin katkısı olmadan kan dolaşımında non-enzimatik bir mekanizma ile yıkılırlar. Mivaküryum plazmada psödokolinesteraz tarafından hidroliz edilerek yıkılır. Bu grup ilaçlar, etki sürelerine göre üç gruba ayrılırlar: (i) Kısa etki süreliler (15-30 dakika): atraküryum ve mivaküryum. (ii) Orta etki süreliler (30-40 dakika): sisatraküryum, roküronyum, veküronyum ve gallamin. (iii) Uzun etki süreliler (60-120 dakika): pankuronyum. Ancak bu ilaçların dozu artarıldığında etki süreleri dozla orantılı bir şekilde uzar.

Sözkonusu ilaçlar kandan esas olarak ekstraselüler sıvı kompartmanı içine dağılırlar ve sanal dağılım hacimleri, yaklaşık olarak bu kompartmanın hacmi kadardır (0.2–0.4 litre/kg).

Depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların ED_{50} (maksimum felcin yarısını yapan) dozları, etkilerinin maksimuma

TABLO 57.1

Depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların ED_{50}, etkinin maksimuma erişme süresi (t_{maks}), T90 ve eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\beta}$) değerleri[1]

İlaç	ED_{50} (mg/kg i.v.)	t_{maks} (dakika)	T_{90} (dakika)	$t_{1/2\beta}$ (dakika)
Atraküryum	0.2	5–6	30	20
Pankuronyum	0.07	5–7	60	100–130
Veküronyum	0.05	5–6	30	110
d–Tübokürarin	0.5	6	70–90	90–350[2]

1. Bevan ve Donati (1993)'ten alınmıştır.
2. 30–60 yaşlar arasındaki erişkinlerdeki değeri gösterir; yaşlılarda, neonatlarda ve bebeklerde değer bu aralıkta, fakat aralığın yukarı bölümünde (300 dakika dolayında)'dır.

erişme süreleri ve T_{90} değerleri (felcin %90 oranında geçme süresi), eliminasyon yarılanma ömürleri ($t_{1/2\beta}$ değerleri) ile birlikte Tablo 57.1'de gösterilmiştir.

1. DEPOLARİZASYONSUZ BLOK YAPAN İLAÇLAR

Bu gruptaki ilaçların, artık pek kullanılmayan d–tübokürarin dışında kalanları kimyasal yapılarına göre **benzilizokinolinyum** türevleri (atraküryum mivaküryum ve eskiden kullanılan gallamin) ve aminosteroid türevleri (pankuronyum, rokuronyum ve vekuronyum) olarak iki gruba ayrılırlar. Hepsi de molekülünde kuvaterner amonyum grubu içerir. Felcedici etki süresi en kısa 15–30 dakika olan atraküryum ve vekuronyum, daha uzun etkili olan diğerlerine göre daha fazla kullanılır. Mivaküryum da diğerlerine göre kısa etkilidir; kullanıma yeni girmiştir.

D–Tübokürarin klorür: Kinik kullanıma ilk giren ve 1940'lara kadar kullanılan **kürar** adlı bitkisel kaynaklı ekstrenin etkin maddesidir. Kürardan kitabın 6. Baskı 2. Cildinde sözedilmiştir (bkz. s.1789). d–Tübokürarin 1940'larda klinik kullanılışta küraın yerini almıştır. Birinci gruptaki ilaçların prototipini ve farmakolojide **"kürar–benzeri etki"** nin bir örneğini oluşturduğundan, pek kullanılan bir nöromüsküler bloke edici olmamasına karşın, özelliklerinden burada oldukça ayrıntılı bir şekilde sözedilecektir. Depolarizasyonsuz blok yapan **diğer ilaçlar da** aşağıda yazılı nöromüsküler blokla ilgili **etkilerin tıpkısını yaparlar.**

Çizgili kaslar üzerine etkisi: D–tübokürarin insana 10–15 mg dozunda i.v. injekte edildiği zaman etkisi çabuk başlar ve çizgili kaslarda güçsüzlük veya gevşek bir felç oluşur. **Çeşitli kasların bu ilaca karşı duyarlılığı farklıdır.** Bundan dolayı kasların felci **belirli bir sırayı** izler. En duyarlı olan kaslar göz (m. levator palpebrae dahil), orta kulak, yüz, çene, dil ve farenks kasları ile parmaklardaki ufak kaslardır. İlaç küçük dozda verilmişse felç hali sadece bu kaslara kısıtlı kalabilir. Boyun, ekstremite ve gövdedeki lokomosyon ve postürle ilgili kaslar, yukarıda sayılanlardan daha sonra felcedilirler. Doz artırıldığında interkostal kaslar ve en sonunda diyafragma felcedilir ve solunum durur. **Bu nedenle D–tübokürarin ve diğer nöromüsküler bloke edici ilaçları uygularken, yapay veya mekanik solunum yapılması için gereken instrümantasyon ve personelin hazır olması gerekir.** Nöromüsküler bloke edici ilaçların yaptığı çizgili kas felci esnasında hasta hareketsiz ise de bilinç ve sensoryum açıktır. Ayrıca bu ilaçların analjezik veya santral sinir sistemi ile ilgili başka bir etkileri mevcut değildir.

Yukarda belirtilen çizgili kasların gevşeme sırası, myastenia gravis'li bir hastada kriz esnasında kasların felç olma sırasına benzer. Çizgili kasların **felçten kurtulmaları,** yukardakinin tersi olan bir sıraya göre olur; felçten en önce çıkan solunum kaslarıdır.

D–tübokürarin'in diğer yapılar üzerinde de etkisi vardır. Otonomik gangliyonlarda da asetilkolin'in etkisini kompetitif antagonizma nedeniyle azaltır ve gangliyonik aşırımı kısmen bloke eder. Ancak bu etki yüksek dozda ilaç verildiğinde ve sempatik gangliyonların blokajı sonucu **kan basıncında düşme** olur. Bu, D–tübokürarin verilenlerde sık görülen bir yan tesiri oluşturur. İskelet kaslarının tonusunun azalması, solunum hareketlerinin azalması ve pozitif basınçlı mekanik solunum venöz dönüşü azaltır, bunlar da kan basıncının düşmesinde rol oynarlar. Kan basıncı düşmesine, ilacın vücutta **histamin salıvermesinin** de katkısı vardır. Bronkospazm, bronş ve salya salgılarının artması gibi histamin salıverilmesine bağlı diğer tesirler de görülür. Sisatraküryum, pankuronyum ve vekuronyum histamin salıverilmesine neden olmaz.

D–Tübokürarin mide–barsak kanalından absorbe edilmez. Ciltaltı veya kas içinden absorbe edilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Bu ilaç ve diğer nöromüsküler bloke ediciler, moleküllerinde kuvaterner azot grupları içerdiklerinden **santral sinir sistemine giremezler.** D–tübokürarin kısmen karaciğerde metabolize edilir. Metabolize edilmeyen kısmı böbreklerden itrah edilir. Mutad olarak diğer bütün kürarizan ilaçlar gibi intravenöz yoldan kullanılmıştır. Nöromüsküler kavşağa çabuk nüfuz eder, tesiri hemen başlar. Bir dozun yaptığı kas felci, 1–2 dakikada başlar ve 70-90 dakika kadar devam eder. Diğer ilaçların etki süreleri T_{90} üzerinden Tablo 57.1'de belirtilmiştir.

Myastenia gravisli hastalar ve **hipokalemili hastalar** D–tübokürarin ve benzeri ilaçların felç edici etkisine fazla duyarlıdırlar. Bu gibi hastalarda düşük dozda kullanılmalıdırlar. Eter, izofluran, enfluran ve çok daha az derecede olmak üzere, halotan gibi **genel anesteziklerle** anestezi edilmiş kimselerde depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların felcedici etkisi potansiyalize edilir. Neomisin, streptomisin ve diğer **aminoglikozid antibiyotikler, polimiksin,** zayıf da olsa, motor sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini inhibe etmek suretiyle çizgili kasları felç etme özelliği gösterirler. Bundan dolayı bu ilaçlar da depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların etkisini potansiyalize edebilirler. Uzun süredir **fenitoin** ile tedavi edilen hastalarda bu tür ilaçlara duyarlık azalabilir.

Atraküryum bezilat: Yapıca dimetiltübokürarin'e benzeyen yeni bir sentetik ilaçtır ve 10 izomerin karışımıdır. En ilginç özelliği vücutta önemli ölçüde **non–enzimatik olarak inaktive edilmesidir.** Ampul içinde, injeksiyonluk solüsyonunun asidik ortamında stabildir; i.v. injeksiyondan sonra dolaşıma girince plazma pH'sinde **Hofmann eliminasyonu** denilen non–enzimatik bir kimyasal reaksiyonla tek kuvarterner azot içeren inaktif bir bileşik olan **laudanozin** maddesine dönüşür; bir kısmı da enzimatik olarak ester hidrolizi ile inaktive edilir. Depolarizasyonsuz blok yapan diğer ilaçlardan farklı olarak karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda etkinliğinde ve etki süresinde artma olmaz. Hastada hiperventilasyon yapılırsa, kan pH'si artacağı için atraküryum'un yıkılması hızlanır ve etki süresi kısalır. Eliminasyon yarılanma ömrü 20 dakika kadardır.

Atraküryumun i.v. injeksiyonundan sonra kas felci çabuk başlar, yaklaşık 3–6 dakikada maksimuma çıkar ve 30 dakikaya kadar devam eder; kümülatif etkisinin düşük olması nedeniyle yinelenerek verildiğinde etki süresinde belirgin bir artma olmaz. Benzer ilaçların aksine, bu ilacın yaptığı **kas felcinden hasta çabuk kurtulur;** bu nedenle anestezi sırasında başparmak yanıtının izlenmesi özellikle tavsiye edilir. Histamin salıverici etkisi, sempatik sistem ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, benzeri diğer ilaçlarınkine göre (veküronyum hariç) zayıftır. Atropin ile premedikasyon yapılmamış hastalarda ameliyat sırasında gelişen ağır refleks bradikardiye neden olabileceği bildirilmiştir. Bu ilacın ara metaboliti olan laudanozin, SSS'ne geçebilir ve onu stimüle edebilir; bunun klinik önemi halen belli değildir. Atraküryum i.v. olarak başlangıçta 0.4–0.5 mg/kg dozunda kullanılır; idame dozu 0.08–0.1 mg/kg'dır. 5-10 μg/kg/dak hızında (300-600 μg/saat) i.v. infüzyonla da verilebilir.

Sisatraküryum, atraküryumun tek bir izomeridir. Farmakokinetik özellikleri onunkilere benzer. Ondan daha güçlüdür ve etki süresi biraz daha uzundur; ondan farklı olarak histamin salıverilmesine neden olmaz.

Panküronyum bromür: Steroid halka sistemine bağlı iki kuvarterner azot içeren aminosteroid yapılı sentetik bir ilaçtır. Kürarizan etkisi kalitatif yönden D–tübokürarin'inkine benzer. Gravimetrik etki gücü yüksektir. 2 mg i.v. panküronyum'un yaptığı kas gevşemesi 10–15 mg i.v. D–tübokürarin'in yaptığına aşağı yukarı eşit derecededir; etkilerinin başlama ve devam süreleri aşağı yukarı aynıdır.

Panküronyum gangliyon bloke edici etki göstermez; histamin salıverici etkisi belirgin değildir. Galamin gibi kalpte antimuskarinik (postsinaptik M_2 reseptör blokörü) etki gösterir; taşikardi yapar, kalp debisini artırır ve kan basıncını yükseltebilir. Seyrek olarak ventriküler ekstrasistol oluşturur.

Panküronyum plazma kolinesterazını inhibe eder ve bu ilaçtan sonra süksinilkolin verilirse onun etki süresini uzatır. Karaciğerde hidroksillenmek suretiyle kısmen metabolize edilir. Büyükçe bir kısmı değişmeden böbreklerden itrah edilir. Karaciğer veya böbrek yetmezliğinde eliminasyonu yavaşlar. Gebenin dolaşımından fötal dolaşıma önemsiz derecede geçer; bu nedenle obstetrik anestezide kullanılabilir.

Başlangıçta 0.04–0.1 mg/kg dozunda i.v. verilir, daha sonra aynı yoldan 20–40 dakikada bir 0.01–0.02 mg/kg dozunda verilerek kas gevşemesi idame ettirilir. İntübasyon için 0.06–0.1 mg/kg dozunda verilir; 2–3 dakika içinde intübasyonun rahatça yapılmasına olanak verecek kadar gevşeme yapar.

Çocuklarda erişkin dozunda kullanılır. Yenidoğanda başlangıçta 0.02 mg/kg'lık bir test dozu ile alınan yanıta göre doz saptanır.

Bu dozlar panküronyum; azot protoksid ve çizgili kasları etkilemeyen diğer anesteziklerle kullanıldığında geçerlidir. İzofluran, enfluran ve halotan gibi potansiyalize edici anesteziklerle birlikte kullanılıyorsa bu ilacın dozu azaltılmalıdır.

Veküronyum bromür: Panküronyum gibi aminosteroid yapılı bir ilaçtır. Eşit–etkin dozlarda verildiğinde etki süresi panküronyumunkine göre çok kısadır (1/3–1/2'si kadar). Etkisinin kısa sürmesinin nedeni; i.v. verilişten sonra plazmadaki konsantrasyonunun, dağılım (alfa) fazı sırasında hızlı düşmesi ve etkin konsantrasyon aralığının bu faza denk gelmesidir. Diğer bir deyişle veküronyumun etkisinin sona ermesi eliminasyona değil, esas olarak dağılım veya redistribüsyona bağlıdır. Dağılım yarılanma ömrü ($t_{1/2\alpha}$), eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\beta}$) olan ortalama 110 dakikadan daha kısadır. Ancak veküronyum uzun süre (6 saat ve daha fazla) infüze edilirse, dağıldığı dokular ilaca doyacağı için etkisinin sona ermesi eliminasyon hızına bağımlı olmaya başlar ve etkisi uzar; bu durumda ilaç kesilince felcin geçmesi, tek bir bolus injeksiyonundan sonraki kas felci süresinin çok üstüne çıkabilir.

Eliminasyonu karaciğerde metabolize edilmek ve kısmen safra içine itrah edilmek suretiyle olur. Karaciğerde esas olarak, deasetillasyonla hidroksi ve dihidroksi türevlerine dönüşmek suretiyle metabolize edilir. 3–hidroksi türevi de etkilidir ve ana ilacın %60'ına yakın bir etki gücü gösterir. İntravenöz injeksiyondan sonra kasların felç olmaya başlaması yaklaşık 1 dakikada başlar ve felç 5–6 dakikada maksimuma ulaşır. Bu süre süksinilkolin'inkine göre oldukça uzun ve panküronyumunkine göre biraz kısadır. Tek dozun etkisi 30–60 dakika kadar sürer.

Veküronyum genellikle kardiyovasküler sistemde bir değişiklik yapmaz. Histamin salıverilmesine neden olmaz. Başlangıçta i.v. 0.08–0.10 mg/kg dozunda uygulanır; felcin sürdürülmesi için idame dozu 0.03–0.05 mg/kg'dır.

Roküronyum: Oldukça yeni bir aminosteroid türevi nöromüsküler bloke edicidir. Gravimetrik etki gücü veküronyumunkinin yaklaşık 1/7'si kadardır. Etkisinin başlaması **en hızlı** olan depolarizasyonsuz blok yapıcı ilaçtır. Farmakokinetik profili veküronyumunkine benzer; fakat etkisi daha çabuk başlar ve etki süresi biraz daha kısadır. İntravenöz injeksiyondan 1 dakika sonra intübasyon için yeterli bir gevşeme yapar. Kardiyovasküler yan tesir yapmaz ve histamin salıvermez. Etkisinin çabuk başlaması nedeniyle **trakea intübasyonunu kolaylaştırmak** için kullanılabilir. Başlangıçta 0.3 mg/kg dozunda i.v. kullanılır; etkisi 30 dakika kadar sürer. İdame dozu 0.15 mg/kg i.v.'dir. İntravenöz infüzyonla verilebilir; yükleme dozu 0.6 mg/kg ve idame dozu 0.3–0.6 mg/kg/saat'tir. Etki süresi böbrek ve özellikle karaciğer yetmezliğinde uzar.

Mivaküryum: Atraküryum ve veküronyuma göre, daha kısa etkili yeni bir ilaçtır. Kimyaca 3 stereoizomerin karışımıdır. Kısa süren cerrahi girişimler için uygundur. Süksinilkolin gibi, plazmadaki **psödokolinesteraz tarafından** hızlı bir şekilde inaktive edilir. Atipik kolinesteraz bulunanlarda veya antikolinesteraz verildiğinde etki süresi uzar. Kardiyovasküler yan tesirlerinin minimum derecede olduğu bildirilmiştir.

Etkisi, rokuronyum hariç, diğer depolarizasyonsuz blok yapan ilaçlarınkine göre daha çabuk gelişir; i.v. injeksiyondan sonra 3–6 dakika içinde maksimum felç yapar. Yaptığı felçten açılma da hızlı olur. Etkisi ortalama 25 dakika sürer. Başlangıçta 0.08 mg/kg i.v. verilir.

Depolarizasyonsuz blok yapan ilaçlarla diğer ilaçlar arasındaki önemli etkileşmeler

Depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların yaptığı nöromüsküler blok inhalasyon genel anestezikleri tarafından potansiyalize edilir. En fazla potansiyalizasyon yapanlar izofluran, enfluran ve artık genel anestezik olarak kullanılmayan eterdir; halotan bunlara göre daha az potansiyalizasyon yapar. Azot protoksid ve katı genel anesteziklerin bu bakımdan pek önemi yoktur. Eskiden kullanılan eter ile anestezi yapılanlarda, depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların dozunun 1/3–1/2 oranında azaltılması gerekirdi. Genel anesteziklerin yaptığı potansiyalizasyon başlıca **iki nedene dayanır:** (i) Genel anestezikler santral etkileriyle çizgili kasları gevşetirler; onların yaptığı santral gevşeme, nöromüsküler bloke edicilerin yaptığı periferik gevşemeye eklenir. (ii) Genel anestezikler kasın son plağını kısmen stabilize ederler; bu nedenle nöromüsküler bloke edicilerin aynı yöndeki etkilerini artırırlar.

Neomisin, streptomisin ve diğer aminoglikozid antibiyotikler motor sinir ucundaki **kalsiyum kanallarını** bloke ederek asetilkolin salıverilmesini inhibe ederler ve gerek depolarizasyonsuz, gerekse depolarizasyonlu blok yapan ilaçların yaptığı kas felcini potansiyalize ederler. Bunların tek başına yaptığı blok, kalsiyum glükonat injeksiyonu ile tersine çevrilir (düzeltilir), fakat antikolinesteraz ilaçlar kısmi bir düzelme yaparlar. Polimiksin B, kolistin, klindamisin ve linkomisin gibi antibiyotikler presinaptik ve postsinaptik etkileri ile nöromüsküler aşırımı zayıflatabilirler ve nöromüsküler bloke edicilerin felcedici etkinliğini artırırlar; ilk iki ilacın yaptığı nöromüsküler bloğun düzeltilmesi zordur, kalsiyum ve antikolinesteraz ilaçlar bunları her zaman antagonize edemez; son iki antibiyotiğin yaptığı blok ise bu antagonistlere tam bir direnç gösterir. Dihidropiridin türevleri veya verapamil ya da diltiazem gibi kalsiyum antagonistleri kendi başlarına nöromüsküler aşırımı etkilemezler; fakat bunları almakta olan hastalara gerek depolarizasyonsuz ve gerekse depolarizasyonlu nöromüsküler blok yapıcı ilaç verilirse onların felcedici etkinliğinde artma gözlenir. Lokal anestezikler de sistemik etkileri sonucu benzer mekanizmalarla, kas felcini artırabilirler. Kinidin ve diğer sınıf I antiaritmikler de nöromüsküler bloke edicilerle aynı şekilde etkileşebilirler. Metronidazol ve diğer imidazol türevleri de sözkonusu ilaçların etkinliğini artırabilir.

Hipokalemili hastalarda ve myastenia gravis olgularında depolarizasyonsuz blok yapan ilaçlara duyarlık artmıştır. Tiazidler ve hipokalemi yapan diğer diüretikler de duyarlığı artırabilirler. Hipotermi ve uzun süren fenitoin tedavisi ise duyarlığı azaltabilir.

Nöromüsküler ilaçların kendi aralarındaki etkileşmelere s.x816'da değinilmiştir.

2. DEPOLARİZASYONLU BLOK YAPAN İLAÇLAR

Bu grupta halen tıpta kullanılan ilaç olarak sadece süksinilkolin bulunur.

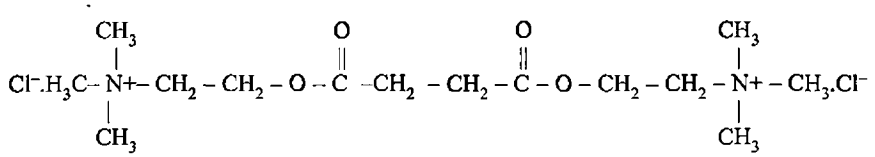
Süksinilkolin klorür

Süksinik asidin dikolin esteridir. Halen kullanılan nöromüsküler bloke ediciler içinde etkisi en çabuk başlayan ilaçtır. İntravenöz yoldan verilen 20 mg'lık ufak bir dozunun etkisi 1 dakikada başlar ve 1.5–2 dakikada maksimuma erişir; yüksek dozda (1–2 mg/kg i.v. gibi) verildiğinde bu süreler daha da kısalır. Optimal dozda verildiğinde etkisi 5–10 dakika kadar sürer.

Depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların felç edici etkisinin başlama ve maksimuma erişme süresi süksinilkolininkinin, ilacına göre değişmek üzere genellikle 2–3 katı kadardır. Etkisi en çabuk başlayan ilaç olmasından başka, halen kullanılan nöromüsküler bloke edici ilaçlar içinde süksinilkolin, etkisi en kısa sürendir. Etkisinin en çabuk başlaması nedeniyle, anestezi başlangıcında **trakea intübasyonunu kolaylaştırmak** için en tercih edilen ilaçtır. İntravenöz bir genel anestezikle hemen başlayan indüksiyondan sonra verilmesi tercih edilir; aksi takdirde kas felcinden önce yaptığı kas stimülasyonuna bağlı fasikülasyonlu ağrıyı hasta hisseder.

Plazmadaki psödokolinesteraz tarafından sür'atle süksinilmonokolin'e çevrilerek inaktive edilir. Sonuncu maddenin zayıf derecede ve kompetitif tipte nöromüsküler bloke edici etkisi vardır; yavaş olarak süksinik asid ve kolin'e hidroliz edilir. Süksinilkolin, nöromüsküler kavşaktaki asetilkolinesteraz tarafından etkilenmez.

Süksinilkolin ve diğer depolarizan ilaçlar injekte edildiği zaman, çizgili kaslarda, özellikle göğüs ve abdomen kaslarında, önce **fasikülasyon** biçiminde eşgüdümsüz, kısa süreli, yerel, peş peşe kasılmalar görülür. Bu kasılmalar, anestezi altındaki insan veya deney hayvanlarında hafif olur. Fasikülasyonlar olasılıkla, ilacın intrafüzal kas liflerini kasarak kas iğciği aferentlerinde deşarj frekansını artırmasına bağlı bir reflekse ve ayrıca motor sinir uçlarını



Süksinilkolin klorür

(presinaptik uçları) stimüle ederek antidromik kas stimülasyonu yapmasına bağlıdır. Bu fasikülasyonlardan sonra boyun, kol ve bacak kasları felç olur. Doz fazla değilse bu esnada yüz, çiğneme, dil, farenks ve larenks kasları ancak güçsüzlük halinde, solunum kasları ise kısmi felç halindedir. Buna göre, çeşitli bölgelerdeki kasların felcolma sırası depolarizasyonsuz blok yapan ilaçlarla olandan farklıdır. Depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların aksine, süksinilkolin verildiğinde diğer kaslarda felç meydana geldiği zaman diyafragmadaki nöromüsküler aşırım da belirgin derecede bloke edilmiştir.

Depolarizasyonsuz blok yapan bir ilacın ufak (subparalizan) dozda (örneğin 0.01 mg/kg i.v. vekünonyum gibi) bir kaç dakika önce verilmesi suretiyle yapılan **prekürarizasyon** fasikülasyonları önler. Süksinilkolin'in çizgili kaslar üzerinde başlangıçtaki stimülan etkisinin diğer bir sonucu, belirli bazı kaslarda (masseter ve daha az derecede olmak üzere ekstraoküler kaslar ve başparmağın adductor pollicis kası gibi) dakikalarca süren bir **spazm veya kontraktür** yapmasıdır. Bu olayın nedeni bilinmemektedir; spazm depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların yüksek dozları ile (fakat prekürarizasyon için kullanılan ufak dozlarla değil) bloke edilebilir.

Süksinilkolin'in kısmi nöromüsküler blok yapan dozda verilmesinden sonra, kas sinirinin düşük frekanslı stimülasyonunun yaptığı tuviç şeklinde kasılmaların amplitüdü kısa süren bir artmadan sonra azalır. Öte yandan, depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların yaptığından farklı olarak yüksek frekanslı stimülasyona bağlı tetanik kasılmalar sürdürülür ve dörtlük–dizi (train of 4) yanıtında azalma ("fade") olmaz (Şekil 57.2).

Süksinilkolin'in yaptığı depolarizasyonlu bloka **faz I blok** adı da verilir. Süksinilkolin devamlı olarak uzun süre (bir veya birkaç saat gibi) verilirse felç devam etmekle beraber tipi değişir. Şöyle ki depolarizasyonlu blok kaybolur ve yerini kompetisyona bağlı (depolarizasyonsuz) blok alır; **faz II** blok adı verilen bu döneme geçiş yavaş olur. Bu durumda kas son plağının repolarize olduğu, fakat desensitize durumda kaldığı bir varsayım olarak ileri sürülmüştür; bu nedenle faz II bloğa desensitizasyon bloku adı da verilir. Kullanılan toplam doz 3 mg/kg'ın üstünde ise faz II blok meydana gelme olasılığı artar. Hasta faz II blokta ise ameliyat bitip süksinilkolin kesildiğinde postoperatif apne uzun sürer.

Faz I bloktan faz II bloka geçiş süresi çeşitli hayvan türlerinde farklıdır ve belirli bir türde bireysel değişkenlik gösterir. Bu dönüşüm, süksinilkolin'in yinelenerek kısa intervallerle verilen eşit dozlarının etkinliğinin azalması (taşiflaksi) ve kürar tipi ilaçlara olan duyarlığın artması ile kendini belli eder. Faz II blok esnasında bir antikolinesteraz (neostigmin gibi) verildiğinde, çoğu zaman, fakat her zaman değil, felç ortadan kalkabilir; oysaki faz I esnasında verilen neostigmin ve diğer antikolinesterazlar, süksinilkolin'in yaptığı kas felcini sadece potansiyalize ederler. Süksinilkolin uygulanması sırasında faz II'ye girildiği, sinir stimülasyonu ile oluşan kasılmalardaki değişmeden anlaşılabilir; şöyle ki faz II esnasında, tıpkı kompetitif tipteki ilaçlarla olan kısmi felç durumunda olduğu gibi tetanik stimülasyona verilen yanıtlar giderek zayıflar (tetanic fade); aynı şekilde dörtlük dizilere verilen yanıtlar da zayıflar (train–of–four fade)* (Şekil 57.2). Bunlardan başka posttetanik potansiyalizasyon ortaya çıkar. Faz II blok ile depolarizasyonsuz (kompetitif) blok arasında yukarıdaki benzerlikler yanında bazı farklar da vardır. Bu farklardan anesteziyoloji yönünden önemli olan biri faz II bloğun, öbür tip bloğun aksine inhalasyon anestezikleri tarafından potansiyalize edilmemesidir.

Bebeklerde ve myastenia garvisli hastalarda süksinilkolin verilmesi hemen başlangıçtan itibaren faz II blok meydana getirir (aynı durum normal maymun ve köpeklerde de görülür). Bu vesile ile şurası da belirtilmelidir ki myastenia'lı hastalar depolarizasyon yapıcı ilaçların (süksinilkolin gibi) felcedici etkilerine karşı normal insanlardan daha dirençlidirler.

Süksinilkolin endotrakeal intübasyon, endoskopi, laringospazmın çözülmesi, ortopedik manipülasyonlar ve psikiyatride uygulanan elektrokonvülsif şok tedavisi gibi kısa süreli girişimler için kullanılması tercih edilen bir ilaçtır. Bu gibi durumlarda ilacın tek doz halinde injeksiyonu yeterlidir. Eğer daha önce, depolarizasyonsuz blok yapan bir ilacın **prekürarizan (diğer adıyla "priming") dozu** verilmişse (örneğin 0.01 mg/kg vekünonyum veya 0.015 mg/kg pankünonyum gibi), i.v. süksinilkolin injeksiyonundan 1–1.5 dakika sonra trakea intübasyonu için optimal koşullar ortaya çıkar. Bu doz ilacın felcedici olağan dozunun 1/10–1/5'i kadardır. Uzun süren girişimlerde kullanıldığında, başlangıç dozundan sonra yinelenen dozlar halinde değil, devamlı i.v. infüzyon şeklinde yeterli bir süre verilmesi tercih edilir. Bunun için % 5'lik glukoz veya % 0.9'luk sodyum klorür solüsyonu içinde süksinilkolin'in % 0.1'lik veya % 0.2'lik solüsyonu hazırlanır. Ancak daha uzun etkili ve kardiyovasküler yan tesir yapmayan, depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların var oluşu nedeniyle süksinilkolin günümüzde, 3 saatin ötesinde devam edecek kas gevşemesi için tavsiye edilmez; fakat gerekirse kullanılabilir.

Süksinilkolin başlangıçta veya kısa süren girişimlerde tek doz halinde 0.6–1.1 mg/kg dozunda i.v. injekte edilir.

* Anestezi sırasında kas gevşetici ilacın etkinliği, sinir stimülasyonuna verilen kasılma yanıtlarını poligrafta yazdırmak suretiyle izlenebilir. Bunun için elbileği hizasında veya dirsek hizasında ulnar sinirin yanına perkutan veya hipodermik elektrod yerleştirerek elektriksel stimülasyon yapılır; önkol ve el bir atelle immobilize edilerek başparmağı kasan musculus adductor pollicis'in kasılmasının büyüklüğü özel bir düzenekle poligraf kağıdına yazdırılır. Sık kullanılan bir stimülasyon kalıbı, 2 Hz frekansında 2 saniye (toplam 4 stimulus) verilmesidir; buna **dörtlük dizi (train of four)** denilir, her bir dizideki ilk ve son stimulusun oluşturduğu kasılma büyüklüğüne bakarak **zayıflama (fade)** olup olmadığı izlenir, bu izleme düzeneğine başparmak yanıtı monitoru adı verilir.

Devamlı infüzyon için %0.1'lik veya % 0.2'lik solüsyonu dakikada 0.5–10 mg (ortalama 2.5 mg) hızında infüze edilir. Ancak ilaca duyarlık değişebildiğinden, uzun süreli infüzyon sırasında periferik sinir stimülasyonuna verilen kas yanıtının izlenmesi ve arada bir infüzyon kısa bir süre için kesilerek kas yanıtının geri gelme hızına bakılması tavsiye edilir. Çocuklarda, erişkine göre süksinilkoline biraz daha dirençli olmaları nedeniyle, başlangıç dozu 1.1 mg/kg'dır; daha sonra 0.3–0.6 mg/kg dozunda verilir ve uygun aralıklarla yinelenir. Bir aylığa kadar olan yenidoğanlarda başlangıç dozu 2 mg/kg'dır. Çocuklarda ve yenidoğanlarda infüzyon şeklinde kullanılmaz. Süksinilkolin i.v. injeksiyon için venaya girişin zor olduğu acil durumlarda (intübasyon yapılacak hemorajik şoklu hastalar gibi) i.m. injekte edilebilir; etkisi 2–3 dakikada başlayabilir.

Yan tesirleri: Süksinilkolin görece fazla sayıda yan tesir yapabilen bir ilaçtır; ancak i.v. injeksiyonundan sonra çok çabuk felç yapması ve çabuk trakea intübasyonuna olanak vermesi ve ayrıca kısa etki süreli olmasının sağladığı üstünlük nedeniyle; yan tesirlerinin fazla olması, bu ilacın anestezistler arasında popülerlik kazanmasını önlememiştir.

Süksinilkolin **kardiyovasküler** sistemde, asetilkolininkine benzeyen etkiler yapar. Bu etkiler iki fazlıdır: (i) Başlangıçta kısa süreli **bradikardi** meydana gelir; bazen bununla birlikte kan basıncında düşme de olur. Bu etki halotan anestezisi altındaki hastalarda daha belirgindir ve atropin ile önlenebilir. Bazen atriyoventriküler blok ve geçici bir asistoli olabilir. (ii) Daha sonra uzun süren bir **taşikardi ve hipotansiyon** dönemi olur. Öte yandan, yinelenen dozlar halinde uzun süre verildiğinde, olasılıkla sempatik gangliyonlar üzerindeki stimülan nikotinik etkisi sonucu kan basıncında yükselme yapar.

Süksinilkolin parasempatik gangliyonların uyarılmasına bağlı olarak tükrük salgısında ve solunum yolları mukoza bezlerinin **salgısında artma** yapar.

Süksinilkolin ile kas felci yapılan hastalarda ilacın uygulanmasını izleyen birkaç gün içinde özellikle **omuz ve sırt kaslarında** birkaç saatten birkaç güne kadar süren **rijidite ve ağrı** ortaya çıkar; bu yan tesirin insidensi çeşitli incelemelerde %1–10 arasında bulunmuştur. Kadınlarda erkeklerden ve ambulatuvar hastalarda, yatanlardan daha sık görülür. Süksinilkolin'in neden olduğu kas ağrısı alışkın olmayan kimselerin ağır bir ekzersizden sonra duyumsadıkları ağrıya ("hamlama ağrısına") benzer. Bu komplikasyonun süksinilkolin injeksiyonunu izleyen fasikülasyonlar sırasında çizgili kasın zedelenmesine bağlı olması olasıdır. Süksinilkolin injeksiyonundan 3 dakika kadar önce, depolarizasyonsuz blok yapan bir ilacın, olağan felcedici dozunun 1/10–1/5'ine eşit ufak (subparalizan) dozda verilmesi suretiyle prekürarizasyon yapılması fasikülasyonları ve daha sonra ortaya çıkacak ağrının insidensini azaltır. Bu amaçla veküronyum 0.01 mg/kg i.v., ve panküronyum 0.015 mg/kg i.v. verilebilir. Daha önce, kompetitif tipte blok yapan ilaç verilmesi süksinilkolin gibi depolarizan bir ilacın etkinliğini kısmen antagonize ettiğinden, böyle bir ön uygulama yapılmışsa süksinilkolinin başlangıç dozunu % 50 artırmak gerekir. Önceden 0.05–0.15 mg/kg i.v. diazepam injeksiyonu böyle bir artırmaya gerek kalmaksızın postoperatif rijidite ve ağrıyı azaltabilir.

Süksinilkolin çizgili kas hücrelerinden potasyum iyonu salıverilmesine ve bu nedenle **hiperkalemiye** neden olur. Bu olayın meydana gelmesinde hiperkapninin de katkısı olur. Hiperkalemi süksinilkolinin yaptığı bloku artırabilir. Bazı patolojik durumlarda (ağır yanıklar, yaygın travma, ayrıca inmede olduğu gibi yaygın yukarı motor nöron zedelenmesi, yaygın aşağı motonöron hastalıkları ve tetanus gibi) zaten çizgili kaslardan potasyum salıverildiği için ve süksinilkolin ile salıverilme potansiyalize edildiği için hiperkalemi bu ilaç verilince oldukça belirginleşir; buna bağlı olarak ciddi ventriküler aritmiler ve kalp durması meydana gelebilir. Sayılan hastalık hallerinde süksinilkolin kullanılmamalıdır. Süksinilkolin çizgili kas hücrelerinden potasyumdan başka **kreatin fosfokinazın** da salıverilmesine neden olur; ilacın injeksiyonundan sonra plazmada bu enzimin düzeyi yükselir.

Süksinilkolin injeksiyonuna başlandığında ortaya çıkan fasikülasyonlar sırasında intraabdominal basıncın artması sonucu **intragastrik basınç** yükselir ve bu durum kusma refleksini başlatabilir; ancak süksinilkolin alt özofageal sfinkteri kastığı için mide içeriğinin kusma ile akciğere aspire edilmesi riski düşüktür. Genel anestezi sırasında kusma; boğulma ve aspirasyon pnömonisine neden olmasından dolayı sakınılması gereken bir komplikasyondur. İntragastrik basınç üzerindeki etki prekürarizasyonla önlenebilir.

Süksinilkolin anestezi edilmemiş veya hafif anestezi edilmiş hastalara injekte edildiğinde, başlangıçta kaslarda fasikülasyonların görüldüğü birkaç dakika süresince **göziçi basıncı yükseltir.** Bunun nedeni bu sırada ekstraoküler kaslarda geçici kontraktür yapması ve böylece göz küresinin sıkılmasıdır; sonra kaslar gevşer ve artan göziçi basınç normale döner. Geniş açılı glokomda kontrindike değildir; dar açılı glokomda ise süksinilkolin, injeksiyondan hemen önce göze pilokarpin solüsyonu damlatılmak suretiyle kullanılır. Göz ameliyatlarında, göz küresi açılmadan 6–10 dakika önce verilmeye başlanırsa, süksinilkolin kullanılması sakıncalı değildir. Süksinilkolin **intrakranyal basınçta** da yükselme yapabilir.

Genetik yapı ile ilgili yan tesirler: Süksinilkolin verilenlerde genetik bozukluğa bağlı olarak seyrek görülen, fakat tehlike arzeden iki önemli yan tesir oluşabilir.

(i) Uzun süren apne: Plazmasında süksinilkolini geç ve güç parçalayan **atipik psödokolinesteraz** bulunan kimselerde süksinilkolin'in yaptığı apne ilaç kesildikten sonra bir veya birkaç saat sürebilir.

Hasta atipik kolinesteraz geni bakımından homozigot ise plazmada kolinesterazın büyük kısmı atipik şekildedir ve uzun süren apne bunlarda gayet belirgin bir biçimde ortaya çıkar (bkz. 13. Konu).

Hastanın soy geçmişinin bilinmesi ve ailesinde böyle bir komplikasyonu daha önce geçirmiş bir kişi varsa plazmanın dibukain sayısının saptanması ile sözkonusu istenmeyen durumdan sakınılabilir. Bu takdirde süksinilkolin yerine başka bir kas gevşetici uygulanır.

Kişilerde psödokolinesteraz eksikliği dibukain sayısı ile nicelendirilir. Dibukain psödokolinesteraza dayanıklı olan ve onun tipik şekline, atipik şekline karşı olduğundan 20 kez daha fazla afinite gösteren kolinesteraz inhibitörü bir lokal anesteziktir. Tipik plazma kolinesterazı dibukain tarafından standard deney koşulları altında ortalama % 80 oranında inhibe edilir. Kişinin dibukain sayısı, onun plazma kolinesterazının bu ilaç tarafından inhibisyon yüzdesidir. Heterozigot atipik grupta inhibisyon oranı %40–70 arasında değişir. Homozigot atipik grupta ise inhibisyon yaklaşık % 20 oranında olur.

Belirtilen genetik durum dışında, **antikolinesteraz etkili insektisid ilaçlarla** subklinik veya klinik intoksikasyon halinde ve **karaciğer yetmezliği** halinde de kanda aktif psödokolinesteraz düzeyi azaldığı için süksinilkolin etkisinde uzama olabilir (plazmadaki psödokolinesteraz karaciğerde yapılır).

(ii) Malign hipertermi: Özellikle 3–10 yaşlar arasındaki çocuklarda, süksinilkolin verildiğinde nadiren, rabdomyoliz, myoglobinüri ve uzun süren kas rijiditesi ile birlikte vücut temperatüründe sür'atli ve aşırı bir yükselme meydana geldiği bildirilmiştir. Halotan ve eskiden kullanılan eter, siklopropan ve metoksifluran gibi anestezik ilaçlar da malign hipertermi ve kaslarda rijidite meydana getirebilirler. Tedavi edilmediği takdirde maliny hipertermi ölümle sonuçlanır. Bu yan tesiri gösteren kimselerde ve yakın akrabalarında serum kreatin fosfokinaz düzeyi yüksek bulunur.

Malign hiperterminin spesifik antidotu i.v. dantrolendir (bkz. 57. Konu). Ayrıca metabolik asidozu düzeltmeye ve yükselmiş olan temperatürü düşürmeye yönelik destekleyici tedavi yapılır.

Dekametonyum bromür: Çizgili kasları felcetme mekanizması ve yaptığı felcin özellikleri bakımından süksinlikolin'e benzer. İnsanlarda ilaç olarak kullanılmaz.

Nöromüsküler bloke edici ilaçlar arasındaki farmakodinamik etkileşmeler

Depolarizasyonsuz blok yapan iki ilaç arasındaki etkileşme aditif felcedici etki oluşması şeklinde olur. Diğer bazı ilaçlar arasında ise potansiyalizasyon şeklinde etkileşme olur ("atraküryum + panküronyum veya d– tübokürarin" ya da "vekürönyum + atraküryum veya d– tübokürarin" kombinasyonları gibi). Potansiyalizasyon şeklindeki etkileşmenin, bir ilacın daha ziyade presinaptik, diğerinin ise postsinaptik etki göstermesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Diğer bir mekanizma, potansiyalizasyonun tamamiyle postsinaptik kaynaklı olması ve iki ilacın asetilkolin reseptörünün alfa alt– birimine asimetrik biçimde bağlanmasından ileri gelmesidir.

Depolarizasyonsuz blok yapan iki ilaç arasındaki yukarıda açıklanan etkileşme klinik bakımdan genellikle önemli olmadığı halde, **böyle bir ilaçla depolarizasyonlu blok yapan süksinilkolin arasındaki etkileşme** klinik bakımdan önemli ve yararlı olabilir. Depolarizasyonsuz blok yapan ilaç ile süksinilkolin birbirini kısmen antagonize ederler. Şöyle ki süksinilkolinden önce depolarizasyonsuz blok yapan bir ilaç, prekürarizasyon işlemi sırasında olduğu gibi (bkz. s.701) ufak subparalizan dozda verilirse, süksinilkolin'in felcedici etkisi biraz azalır ve etki süresi kısalır. Ancak panküronyum kullanılmışsa bu ilacın zayıf antikolinesteraz özelliği nedeniyle süksinilkolin etkisi azalmaz. Öte yandan, depolarizasyonsuz blok yapan bir ilaç süksinilkolinden sonra verilirse felcedici etkinliği artar. Depolarizasyonsuz blok yapan ilacı olağan dozda vererek yapılan çizgili kas felcinden sonra, süksinilkolin ufak dozda verilirse etkisinin yönünü öngörmek zordur; bu durumda depolarizasyonsuz bloğun derecesine göre süksinilkolin, felci azaltabilir veya artırabilir.

Nöromüsküler bloke edici ilaçların klinikte kullanılış yerleri

Kürarizan ilaçlar, diğer pekçok ilacın aksine, her yerde ve her hekim tarafından uygulanabilecek ilaçlar değildir. Bunlar aşağıda sayılan amaçlarla ve yapay veya mekanik solunum için gerekli cihaz ve personel bulunan yerlerde, kullanılışlarının özelliğini bilen deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdırlar:

(i) Anesteziye başlarken endotrakeal intübasyonu (soluma borusu koymayı) kolaylaştırmak, (ii) Larinks spazmını çözmek ve laringoskopi, bronkoskopi, ayrıca özofagoskopi gibi tanısal girişimleri kolaylaştırmak, (iii) Cerrahi girişimlerde genel anestezinin derinliğini (dolayısıyla genel anestezik dozunu) fazla artırmaksızın çizgili kasları (örneğin karın ameliyatlarında karın kaslarını ve göğüs ameliyatlarında diyafragmayı) gevşeterek operatörün çalışmasını kolaylaştırmak (nöromüsküler bloke edici ilaçlar genellikle plasentayı kolay aşamazlar ve fötal dolaşıma önemsiz oranda geçerler, gerektiğinde obstetrik anestezide de kullanılabilirler), (iv) Çıkıkların redüksiyonu ve kırıkların düzeltilmesi gibi kısa ortopedik girişimler veya ortopedik ameliyatlar sırasında kas tonusunu ortadan kaldırmak, (v) Ventilasyonu bozulmuş hastalarda, **kontrollu ventilasyon yöntemi** uygularken, ventilasyonun düzenli ve yeterli derecede derin yapılabilmesi için akciğerin genişlemesini engelleyen göğüs kafesinin interkostal kaslarının felcedilmesi, (vi) Tetanus, status epileptikus, beyin travmaları ve diğer konvülsif hastalıklarda kas spazmını azaltmak, (vii) Psikiyatride elektrokonvülsif tedavi sırasında kasları gevşeterek kırık ve çıkıkları önlemek, viii) Myastenia gravis ve diğer bazı kas hastalıklarının teşhisi.

Botulinum toksini

Clostridium botulinum'un özel bir suşunun kültürlerinden elde edilen saflaştırılmış **botulinum A toksini–hemaglutinin kompleksi** (Botox ve benzerleri) lokal distonilerin tedavisinde kullanılır. Kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini geri-dönüşsüz (irreversibl) olarak uzun

süreli bloke ederek nöromüsküler aşırımı durdurur ve içine injekte edildiği kasta 2-6 ay süren felç yapar. Felcin ortadan kalkması, o bölgede yeni motor sinir dallarının gelişmesi (rejenere olması) ile bunlar tarafından kasın son plaklarının yeniden innerve edilmesi sonucu olur. C. botulinum üremiş besinlerle olan zehirlenmelerde (botulismus) botulinum toksinleri (tip A, B ve E) vücuda girerek aynı mekanizma ile bütün çizgili kasları felceder ve solunum kaslarının felci sonucu ölüme neden olur.

Gözde, yüzde ve boyunda belirli kasların içine injekte edilen toksin, sistemik toksik etki (botulismus) yapmaksızın sadece o kasta ve doz aşırı ise o kasın yanındaki kaslarda da felç yapar.

İki yaş üstündeki yürüyebilen, fakat serebral palsi sonucu oluşan lokal spastisite nedeniyle spastik "at ayağı" ("equinus foot") denilen ayak sakatlığı gelişen çocuklarda spastik kasın içine injekte edilerek sakatlığın tedavisinde kullanılır. Spastik tortikolis (boyun distonisi/tutulması) durumunda sternokleidomastoideus kası içine injekte edilir. Ayrıca blefarospazmda, orbicularis oculi kasına (gözü kapatan kas), distoniye bağlı şaşılıkta spastik ekstraoküler kasa, hemifasiyal paralizide spastik yüz kası içine, inmeye bağlı lokal spastisite nedeniyle gelişen el ve bilek sakatlıklarında ilgili kasa lokal injekte edilir. Ayrıca, koltuk altına lokal ilaçlara (aluminyum klorür solüsyonu veya glikopironyum iyontoforezi gibi) yanıt vermeyen inatçı aşırı koltukaltı terlemesine karşı ciltiçine injekte edilerek uygulanır. Onaylanmış bir indikasyon olmamakla beraber, yüzde kırışıklıkları (örneğin alın kırışıklıkları gibi) düzeltmek için kırışık kısımdaki ciltaltı kaslarına injekte edilerek estetik düzeltme amacıyla kullanıldığı görülmektedir.

Yukarıda sayılan spastik hastalıklarda ve sakatlıklarda ne sonuç vereceği her zaman belli olmayan cerrahi girişimle tedavinin veya çeşitli yan tesirlere neden olan sistemik verilen ilaçlarla yapılan tedavinin iyi bir alternatifidir. Dozun 1 ayda 300 üniteyi geçmemesi tavsiye edilir; aksi taktirde antikor oluşması sonucu etkisi azalabilir. **Yan tesir** olarak ptozis ve gözde vertikal sapma yapabilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **Atraküryum müstahzarları:**
   - Dematrac Enjeksiyon ve İnfüzyon İçin Solüsyon İçeren Ampul İ.V.(Dem): 25 mg atrakuryum besilat/2,5 ml, 10x2,5 ml ampul/kutu; 50 mg atrakuryum besilat/5 ml, 10x5 ml ampul/kutu
   - Tracrium Steril Ampul İ.V. (GlaxoSmithKlein): 25 mg atrakuryum besilat/2,5 ml, 5x2,5 ml ampul/kutu; 50 mg atrakuryum besilat/5 ml, 5x5 ml ampul/kutu
2. **Panküronyum bromür müstahzarları:**
   - Pavulon Enjeksiyonluk Çözelti (Merck Sharp& Dohme): 4 mg pankuronyum /2 ml, 10x2 ml ampul/kutu
3. **Mivaküryum klorür müstahzarları**
   - Mivacron Ampul (GlaxoSmithKlein): 10 mg mivakuryum klorür /5 ml, 5x5 ml ampul/kutu; 20 mg mivakuryum klorür /10 ml, 5x10 ml ampul/kutu
4. **Roküronyum bromür müstahzarları:**
   - Esmeron Flakon İ.V. (Merck Sharp& Dohme): 50 mg rokuronyum bromür /5 ml, 10x5 ml flakon/kutu
5. **Veküronyum bromür müstahzarları:**
   - Blok-L Enjeksiyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon İ.V. (Mustafa Nevzat): 4 mg vekuronyum bromür, 1 ampul/kutu
   - Norcuron Liyofilize Toz İçeren Ampul İ.V. (Merck Sharp & Dohme) : 4 mg vekuronyum bromür, 10 Ampul/kutu
   - Norcuron Liyofilize Toz İçeren Flakon İ.V. (Merck Sharp & Dohme) : 4 mg vekuronyum bromür, 10 flakon/kutu
6. **Sisatraküryum bezilat müstahzarları:**
   - Nimbex Ampul (GlaxoSmithKlein): 5 mg sisatrakuryum besilat/2,5 ml, 5x2,5 ml ampul/kutu; 10 mg sisatrakuryum besilat/5 ml, 5x5 ml ampul/kutu; 20 mg sisatrakuryum besilat /10 ml, 5x10 ml ampul/kutu
7. **Süksinilkolin klorür müstahzarları:**
   - Lysthenon Forte Ampul (Actavis): % 2 süksinilkolin klorür, 25x 5 ml ampul
8. **Botulinum A toksini kompleksi müstahzarları:**
   - Botox Liyofilize Toz İçeren Flakon (Allergan): 100 İÜ Clostridium botulinum toksini tip A-hemaglütinin kompleksi, 1 flakon/kutu
   - Dysport Enjeksiyonluk Çözelti İçin Toz İçeren Flakon (Gen ilaç): 500 İÜ Clostridium botulinum toksini tip A-hemaglütinin, 1x3 ml flakon/kutu

58. Konu
SANTRAL ETKİLİ KAS GEVŞETİCİLER

Giriş • Kullanılış Yerleri • Sınıflandırma • 1. Propandiol Türevleri • Metokarbamol • Meprobomat • 2. Benzoksazol Türevleri • Klorozoksazon • 3. Benzodiazepinler • Diazepam • Klordiazepoksid • Klonazepam • 4. Çeşitli İlaçlar • Tizanidin Hidroklorür • Siklobenzaprin Hidroklorür • Fenprobamat • Tiokalşikozid • Kinin • 5. Selektif etkili İlaçlar • Baklofen • Dantrolen • Riluzol • Müstahzar Örnekleri •

Bu gruptaki ilaçlar çizgili kasların artmış olan tonusunu SSS'ni etkilemek suretiyle azaltırlar ve böylece spazm halindeki kasların gevşemesini sağlarlar. Çizgili kaslarda **spazm** oluşmasında: (i) kas ve iskelet hastalıklarında periferden gelen duyusal uyarı kalıbının bozulması veya (ii) bazı nörolojik hastalıklarda olduğu gibi, omurilikteki motonöronlar üzerinde etkili supraspinal kaynaklı (beyin korteksindeki piramidal hücrelerden kalkan kortikospinal yolak ve beyin sapındaki çekirdeklerden kalkan rubrospinal, vestibulospinal ve retikülospinal yolaklar ve locus coeruleustan kalkan inhibitör noradrenerjik yolak gibi) eksitatör ve inhibitör tonuslar arasındaki dengenin bozulması rol oynar. Kortikospinal yolak glutamerjiktir ve inhibitör ara–nöronlar aracılığı ile monosinaptik spinal refleksleri baskılar. Amiyotrofik lateral sklerozdaki spastisite kısmen bu yolağın bozulmasına bağlıdır. Sözkonusu ilaçlar, periferik refleks yayları üzerindeki veya supraspinal inici yolaklardaki sinapsları etkilemek suretiyle gevşeme yaparlar. Santral etkili kas gevşeticilerin nöromüsküler kavşakta etkileri yoktur. İnsanda mutad tedavi dozlarında verildiklerinde çizgili kaslarda güçsüzlük yapabilirler, fakat belirgin bir parezi ya da paralizi yapmazlar.

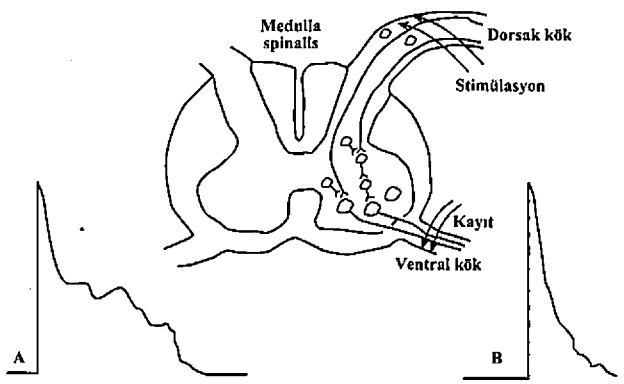
Bu grup ilaçlardan ilk bulunanlar olan mefenezin ve benzeri ilaçlar, omurilikte **polisinaptik refleks yolları** üzerindeki ara–nöronları inhibe ederek, fakat monosinaptik reflekslere dokunmaksızın, polisinaptik refleksleri baskılarlar; daha sonra bulunan benzodiazepin türevi ilaçlar ise her iki refleks türünü de deprese edebilirler. Benzodiazepin türevi ilaçların anılan refleksler üzerindeki primer etkisi, birinci duyusal nöron aksonlarının uçlarında presinaptik inhibisyon yapan nöromodülatör olan GABA'nın etkinliğini artırmak şeklindedir.

Santral etkili kas gevşetici ("myorölaksan") ilaçların **nörofizyolojik etki mekanizmalarını kanıtlayan başlıca deneysel gözlemler şunlardır:**

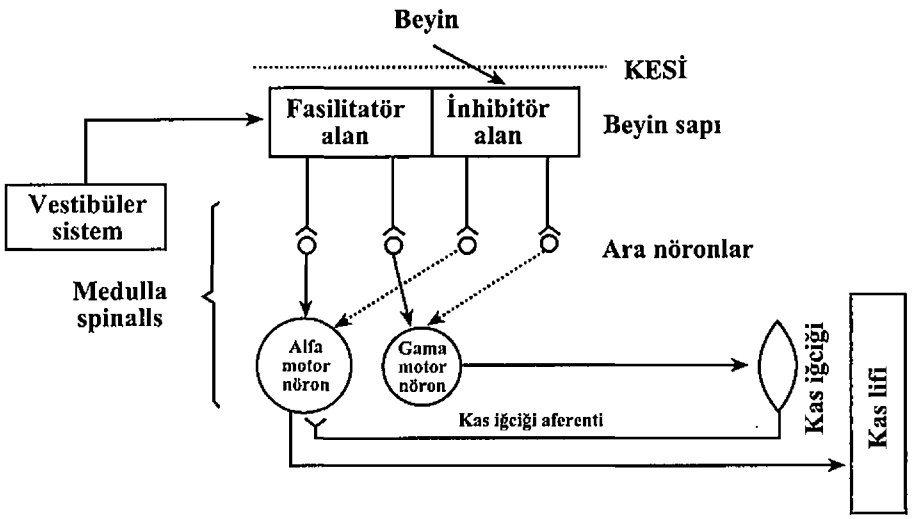
(i) Bir kedide patella tendonuna çekiçle vurulduğunda **streç refleksi** (patella refleksi) ile musculus quadriceps femoris kasılır. Eğer diğer bacağın siyatik sinir stimüle edilirse **çapraz ekstansör refleksi** sonucu gene aynı kas kasılır. Mefenezin veya benzeri kas gevşetici ilaç verildikten sonra çapraz ektansör refleksi (polisinaptik) ortadan kalktığı halde patella refleksi (monosinaptik) artmış olarak devam eder. Bu tür ilaçlar diğer bir polisinaptik refleks türü olan ve fleksör kasları ilgilendiren **ipsilateral nosiseptif refleksleri** de (genellikle cilt aferentleri ile ilgili) bloke ederler.

(ii) Kedide laminektomi ile omurilik açılır ve bir segmentin arka kökü kesilip proksimal kısmı elektriksel stimuluslarla uyarılırsa, bu segmentin ön kökünden bileşik aksiyon potansiyeli kaydedilebilir. Bu potansiyelin monosinaptik reflekse uyan inisyel spayk kısmı mefenezin ve benzeri ilaçlar tarafından etkilenmediği halde, spaykı izleyen ve polisinaptik asenkron refleks deşarjları temsil eden kuyruk kısmı deprese edilir (Şekil 58.1); fakat benzodiazepin türevi ilaçlar inisyel spaykta da azalma yaparlar.

(iii) Santral etkili kas gevşeticiler (gerek mefenezin ve benzerleri ve gerekse benzodiazepinler), **interkoliküler (mid–koliküler) kesi** yapılmış kedilerde gelişen **deserebrasyon rijiditesini (gama–rijidite'yi)** bloke ederler ve kaslarda gevşeme yaparlar. Deserebrasyon rijiditesi insanda bazı beyin ve omurilik lezyonları sırasında gelişen spastisite ve klonusu incelemek için bir deneysel model olarak kullanılır. Kabul edildiğine göre, bu rijidite kortikobülber yolağın kesilmesi sonucu, beyin sapında bülber retiküler formasyondaki inhibitör alanın omurilik üzerindeki etkinliğinin azalması ile ilgilidir. Bu durumda retiküler formasyonda rostral bölgede bulunan **fasilitatör alanın etkisi** egemen duruma geçer. Bu alan, **retikülospinal yolak** aracılığı ile spinal reflekslerde fasilitasyon meydana getirir. İç kulaktaki denge organından gelen ve vestibülospinal yolak aracılığı ile spinal motonöronlara aktarılan fasilitatör uyarılar da rijiditede rol oynarlar. Bütün bu fasilitatör supraspinal uyarılar, omurilikteki ara–nöronlar üzerinden ön boynuzdaki **gama motor (füzimotor) nöronları** etkileyerek onların deşarj frekansını artırırlar. Bunun sonucu kas iğciklerinin intrafüzal lifleri kasılır ve sonuçta **kas iğciği afe-**



Şekil 58.1. Santral etkili kas gevşetici mefenezin-benzeri bir ilaç verilmeden önce (A) ve sonra (B) omurilik ön kökünden kaydedilen bileşik refleks aksiyon potansiyelinin görünüşü.



Şekil 58.2. Kas tonusunun supraspinal kontrolu ile ilgili yolakların ve gama kangalının basitleştirilmiş şeması. Kesikli yatay çizgi, deneysel deserebrasyon rijiditesine yol açan kesi yerini şematik olarak gösterir.

rentlerindeki deşarj frekansı artar. Böylece periferden gelen yüksek frekanslı impulslarla **alfa motor nöronların** uyarılması kas tonusunun artmasına ve rijiditeye neden olur.

Gama motor nöron–intrafüzal kas lifi-kas iğciği aferenti–alfa motor nöron–kas lifi (eksrafüzal lif) ardışımından oluşan **beş elemanlı devreye** fizyolojide **gama kangalı** adı verilir (Şekil 58.2).

Santral etkili kas gevşeticiler, fasilitatör retikülospinal ve vestibülospinal aksonlarla gama motor nöronlar arasındaki **ara–nöronları bloke ederek** spinal refleksler üzerindeki supraspinal fasilitasyonu ortadan kaldırırlar ve kas tonusunu azaltırlar. Deserebre hayvanda rijiditeyi çözerler. Supraspinal yolakların kısmen noradrenerjik aksonlardan oluştuğu ve bunların omurilikteki ucundan nörotransmiter olarak salıverilen noradrenalinin postsinaptik etkisini antagonize eden alfa–adrenerjik reseptör blokörlerinin (timoksamin gibi) ve fenotiazin türevi ilaçların da desebrasyon rijiditesini çözdükleri saptanmıştır.

Diğer bir deneysel rijidite türü beyin iskemisi sonucu meydana gelir (bunu yapmak için, iki taraflı karotis arterleri ile a. basilaris ponsun ön yüzünde bağlanır). **Anemik (iskemik) deserebrasyon rijiditesi (alfa–rijidite),** mid–koliküler deserebrasyon rijiditesinin aksine, gama motonöronların değil, alfa motonöronların direkt olarak supraspinal merkezler tarafından stimülasyonuna bağlıdır. Santral etkili kas gevşeticiler iskemiye bağlı rijiditeyi de çözerler. Bunu, supraspinal yolaklarla alfa motonöronlar arasındaki ara–nöronları deprese ederek yaptıkları sanılmaktadır. Omuriliğin arteriyel dolaşımını engellemek suretiyle yapılan **omurilik iskemisine bağlı rijidite** de sözkonusu ilaçlar tarafından düzeltilir.

Santral etkili kas gevşeticilerin çoğunun çıkıcı (asandan) retiküler aktive edici sistem üzerine ikincil derecede inhibitör etkisi vardır. Retiküler formasyonun elektriksel uyarılması sonucu elektroensefalogramda meydana gelen desenkronizasyonu (aktivasyonu) ve buna eşlik eden **davranışsal** (behevyoral) **uyancı** (arousal) kısmen önleyebilirler. Limbik sistemde depresyon ve onun davranışa yansıması sonucu uyuşukluk yaparlar; bu ilaçların çoğunun sedatif etkisi vardır. Çizgili kaslarda spazmı çözücü etki oluşturabilmeleri için genellikle belirgin sedasyon yapan yüksek doz düzeyinde verilmeleri gerekir.

Kullanılış yerleri

Santral etkili kas gevşeticiler çizgili kasların bir bölümünün tonusunun artması ile karakterize olan, fakat farklı nedenlerden ileri gelen **iki grup hastalığın tedavisinde** kullanılırlar.

(i) Kas, eklem, bursa ve kemiklerin travma, iltihap, kireçlenme, tümör veya beslenme bozukluğu gibi çeşitli patolojik olaylar tarafından bozulması sonucu ya da periferik sinirlerin (omurları ilgilendiren bazı dejeneratif hastalıklarda veya tümöral hastalıklarda olduğu gibi) baskı ve irritasyona maruz kalması sonucu oluşan **kas–iskelet kaynaklı spazmlar**: Bu durumlarda primer olarak veya çizgili kasın spazmı sonucu kaslarda ağrı gelişir. Ağrı, spazmı daha da artırabilir. Bazı olgularda kas spazmı, zedelenmiş eklem, kas veya kemik bölgesinin "tesbitini" sağlayan bir savunma reaksiyonu sayılabilir. Bu gruptaki bozuklukların en sık görülen şekli çeşitli nedenlere bağlı olan **"bel ağrısı"** ("low back pain") **sendromudur.**

(ii) Kortikospinal yolakların (yukarı motor nöronun) hasarına veya omuriliğin çeşitli tiplerdeki lezyonlarına bağlı nörolojik hastalıklarda ortaya çıkan **çizgili kas spastisitesi***: Bu durumda genellikle spinal refleksler üzerindeki supraspinal inhibitör–fasilitatör denge bozulmuştur. Ekstansör veya fleksör kas gruplarındaki spastisite yanında, streç reflekslerinde aşırı etkinlik, klonus ve kaslarda pasif streçe karşı dirençte artma gözlenir. Spastisite hastanın hareket ve postürünü bozmuyorsa ve günlük etkinliği-

* Buna **santral kaynaklı spazm** adı da verilir.

ni kısıtlamıyorsa tedavisi gerekmiyebilir. Sözkonusu spastisite durumu, **inme (hemipleji), parapleji, mültipl skleroz, amyotrofik lateral skleroz, serebral paralizi ("palsy"), omurilik hasarı ve hastalıkları** ile benzeri bazı nörolojik hastalıklarda ortaya çıkar. Diğer taraftan Parkinson hastalığı ve bazal gangliyon kaynaklı diğer bozukluklarda meydana gelen ve klinik terminolojide **rijidite** diye adlandırılan çizgili kas hipertonilerinde, santral etkili kas gevşeticilerle tedavi genellikle düzelme yapmaz.

Yukarıda belirtilen kas–iskelet kaynaklı spazmlarda ve kas spastisitelerinde belirli bir ilacın terapötik etkinliği farklı bulunabilir. Diazepam ve diğer **benzodiazepinler, baklofen, dantrolen ve tizanidin kas spastisitelerinde,** birinci durumda olduğundan genellikle daha fazla etkilidirler.

Kas-iskelet kaynaklı spazmlarda genellikle ağrının eşlik etmesi nedeniyle kas gevşetici ilaçlarla birlikte veya tek başına **analjezik ilaç** da kullanılır; bu gruptaki kas spazmlarına karşı, santral etkili kas gevşeticiler olağan dozda ağızdan verildiklerinde bazı karşılaştırmalı incelemelerde plasebodan veya analjezik ilaçlardan genellikle fazla etkili bulunmamışlardır. Doz artırıldığında etkileri artar, fakat yan tesirlerinin de artması doz artırılmasını kısıtlar.

Sınıflandırma

Santral etkili kas gevşetici ilaçlar kimyasal yapılarına göre aşağıda belirtilen beş grupta toplanır.

1. PROPANDİOL TÜREVLERİ

Bunlardan bazıları gliserin türevleri olarak da kabul edilebilirler. Gliserin'in fenolle yaptığı ester olan fenoksipropandiol'un deney hayvanlarında çizgili kasları gevşettiği eskiden beri bilinmektedir. Bu grupta metokarbamol, karizoprodol ve meprobamat bulunmaktadır; grubun ilk çıkan ilacı olan **mefenezin** ve türevleri artık kullanılmamaktadır. Santral sinir sistemi üzerindeki depresan etkileri nedeniyle uyuşukluk ve sedasyon yaparlar.

Metokarbamol: Yapısı bakımından mefenezin karbamata benzer. Ekspektoran bir ilaç olan gliserilgayakolatın (bkz. 51. Konu) karbamik asid esteridir. Bu yapı özelliği ilacın vücuttaki biyotransformasyonunun yavaşlamasına ve etki süresinin uzamasına neden olur. Ana bileşik olan gliserilgayakolatın daha kısa süren kas gevşetici etkisi vardır.

Metokarbamol, kas–iskelet kaynaklı çizgili kas spazmına karşı etkilidir. Aspirin veya benzeri steroid-olmayan bir antiinflamatuvar ilaçla birlikte daha fazla etkili olabilir. Nörolojik bozukluklara bağlı olarak gelişen spastisitelerde kullanılması tavsiye edilmez.

Görece fazla görülen yan tesirleri, uyuşukluk, baş dönmesi, bulantı ve alerjik belirtilerdir.

Meprobamat: Hipnosedatif ilaçlar grubuna dahildir. Sedatif etkisine ilave olarak kas gevşetici etkisi de vardır. Kas gevşetici etki gücü orta derecededir. Ağızdan 400 mg dozunda günde 3–4 kez verilir. Bu ilaca hipnosedatifler konusunda değinilmiştir (bkz. 60. Konu).

Feniramidol: Yarar/risk oranının düşüklüğü nedeniyle birçok ülkede kullanımdan kalkmıştır. Analjezik etkisinin de olduğu ileri sürülmüştür. Türkiyede oral ve parenteral uygulanan preparatları vardır. Ağızdan günde 1200-2400 mg ve i.m. injeksiyonla 800 mg kullanılır. Başlıca yan tesirleri uykululuk, kaşıntı, epigastrik ağrı ve ciltte döküntüdür; hepatotoksik etki potansiyeli vardır.

2. BENZOKSAZOL TÜREVLERİ

Klorzoksazon

Klorzoksazon: Bu grup ilaçların klinikte ilk kullanılanı zoksazolamin'dir. Ancak bu ilacın, uzun süre kullananlarda karaciğer nekrozu ve nefropati yaptığı görülmüş ve terkedilmiştir. Klorzoksazon, zoksazolamin'in vücutta oluşan ve toksik olmayan bir metabolitidir.

Klorzoksazon genellikle kas–iskelet kaynaklı çizgili kas spazmlarına karşı tek başına veya aspirin ya da benzeri antiinflamatuvar analjezik bir ilaçla birlikte kullanılır. Çocuklarda serebral paraliziye karşı bazı olgularda yararlı bulunmuştur.

Vücutta hızlı eliminasyona uğrayan bir ilaçtır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 60 dakika olarak bulunmuştur. Bir tek dozunun etkisi 3–4 saat sürer.

Erişkinlerde ağızdan bir kezde 250–750 mg alınmak suretiyle günde 3–4 kez uygulanır. Diğer ilaçlar gibi, sedasyon yapabilir. Zoksazolamine yapıca benzerliği nedeniyle hepatotoksik etki potansiyeli vardır.

3. BENZODİAZEPİNLER

Diazepam

Diazepam vücutta yavaş metabolize edilmesi nedeniyle etki süresi uzun olan bir benzodiazepin türevi anksiyolitik ilaçtır ve kas gevşetici olarak da kullanılır. Ayrıca belirgin antikonvülsan etkinlik de gösterir.

Diazepam beyin ve omurilik hastalıklarında ortaya çıkan çizgili kas spastisitelerinin tedavisi amacıyla en sık kullanılan kas gevşetici ilaçtır. Kas–iskelet kaynaklı kas spazmlarına karşı da kullanılabilir.

Benzodiazepinlerin omurilikteki ara–nöronlardan çok, onları kontrol eden supraspinal retiküler nöronları etkilemek suretiyle kaslardaki hipertoniyi azalttıkları ileri sürülmüştür. Bu nöronlar üzerindeki depresan etkileri selektif değildir; bu nedenle diazepam çizgili kas gevşemesi yapan dozlarda belirgin sedasyon yapar. Spastik kaslar dışında diğer kasları da (özellikle ekstansör kasları) gevşetebilir.

Diazepam kas gevşetici olarak ağız yolundan erişkinlerde günde 3 kez 2–10 mg dozunda kullanılır. Altı aylıktan yukarı çocuklarda doz günde 3–4 kez 1–2 mg'dır. Duruma göre erişkinlerde i.v. olarak 3–4 saatte bir uygulanabilir. Tetanozda meydana gelen spazm ve konvülsiyonlara karşı 2–4 saat ara ile i.v. 5–10 mg dozunda kullanılır.

En sık görülen yan tesirleri sedasyon, uyuşukluk, kesiklik, başağrısı ve ataksidir. Ekstansör kaslarda yüksek dozda hipotoni yapabilir. Diğer santral etkili kas gevşeticiler ve sedatif hipnotik ilaçlar ile aditif etkileşme gösterir. Alkolün etkilerini potansiyalize eder. Bağımlılık yapabilir. Yüksek dozda solunumu deprese edebilir. Diazepamın ayrıntılı farmakolojisine 59. Konuda değinilmiştir.

Klordiazepoksid: Çizgili kas hipertonilerinin tedavisi için kullanılabilen diğer bir uzun etki süreli benzodiazepin

türevidir. Ağızdan günde bir kez 25–50 mg dozunda verilir. Diazepam'a göre daha sık uyuşukluk yapar. Farmakolojisine ayrıntılı olarak 59. Konuda değinilmiştir.

Yukarıdaki iki benzodiazepinden başka **klonazepam** da kas gevşetici olarak kullanılabilir. Farmakolojisine 68. Konuda değinilmiştir.

4. ÇEŞİTLİ İLAÇLAR

Tizanidin hidroklorür

Benzotiadiazol türevi bir santral kas gevşeticidir. Esas olarak omurilik düzeyindeki polisinaptik yolakları inhibe ederek çizgili kas tonusunu azaltır. **Spinal ve supraspinal lezyonlara bağlı kas spastisitlerine** (özellikle mültipl skleroz ve inmeye bağlı olanlara) karşı etkilidir. Alfa–adrenerjik reseptörleri bloke edici etkinliği vardır. Bu bakımdan klonidine (bak 38. Konu) benzer.

Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Plazmada proteinlerine %30 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir; eliminasyon yarılanma ömrü 3–5 saattir. Metabolitleri idrarla atılır.

Başlangıçta günde 2-4 mg yatarken verilir; bu doz ikiye bölünerek de uygulanabilir. Gerekirse günlük doz 3–7 günlük aralarla her seferinde 2–4 mg kadar artırılabilir; optimal günlük dozu 12–24 mg'dır. Günlük doz 36 mg'ı geçmemelidir. Karaciğer veya böbrek yetmezliğinde doz azaltılır.

En sık görülen yan tesiri sedasyondur; özellikle tedavinin başlangıcında uykululuk (somnolans) yapabilir. Alkol ve diğer SSS depresanlarının sedatif etkisini artırır. Antihipertansif ilaçların hipotansif etkisini de artırabilir. Seyrek olarak kesiklik, uykusuzluk, ağızda kuruma, başdönmesi, bulantı, kaslarda güçsüzlük, ataksi, hipotansiyon ve bradikardi yapabilir. Serum transaminazlarını geçici olarak artırabilir.

Fenprobamat: Santral kas gevşetici etkisi ve sedatif etkisi olan fenilpropanol türevi bir ilaçtır. Yapısı ve etki kalıbı bakımından anksiyolitik bir ilaç olan meprobamata benzer. Ağızdan 400–800 mg dozunda günde 3 kez kullanılır. Sekizyüz mg'lık süpozituvar şeklinde de bulunur. Yüksek dozda bulantı, kusma ve uyuşukluk yapabilir.

Tiokolşikozid: Cochicum (çiğdem) türü bitkilerden elde edilen bir kolşisin glikozidi olan kolşikozidin tiyometil türevidir. İn vitro deneylerde **$GABA_A$ reseptörleri** üzerinde ve beyin sapında ve omurilikte ara nöronlar tarafından salıverilen inhibitör bir nöromediyatör olan **glisinin** etkilediği **glisinerjik reseptörler** üzerinde agonistik etki gösterir. GABA reseptörleri üzerindeki etkisi bakımından musimola (bkz. 59. Konu) benzer. Kas spazmında rol alan omurilik motor nöronlarını bu şekilde inhibe etmek suretiyle çizgili kas spazmını azalttığı sanılmaktadır. $GABA_A$ reseptörünü allosterik olarak aktive eden barbirütların antagonisti olan **pikrotoksin**'in ve glisin antagonisti olan **striknin**'in yaptığı konvülsiyonları deney hayvanlarında önler. Benzodiazepin reseptörlerine dokunmaz. GABA ve glisin reseptörlerine afinitesi yüksek sayılmaz (mikromolar düzeyde), fakat onlara özgüllüğü fazladır.

Ağızdan biyoyararlanımı %35 dolayındadır. Kanda hidroliz edilmek suretiyle inaktive edilir. Ayrıca karaciğerden safraya itrah edilir ve enterohepatik dolanıma girer. Eliminasyon yarılanma ömrü 7–8 saattir.

Kas–iskelet kaynaklı spazma karşı ağızdan günde 2 kez 8 mg veya i.m. injeksiyonla günde 2 kez 4 mg uygulanır. Başlıca yan tesirleri somnolans, dispepsi, karın ağrısı ve diyaredir.

Kinin: Sıtma ilacı olarak eskiden beri kullanılır (bkz. 31. Konu). Myotonia congenita'da gelişen krampları ve özellikle yaşlılarda görülen noktürnal (gece) kas kramplarını düzelttiği tesadüfen görülmüştür. Bu durumlarda, motor sinir stimülasyonu sonucu çizgili kas liflerinde nöromüsküler plağın depolarizasyonu, lif boyunca yayılan ve çabuk sönen tek bir aksiyon potansiyeline değil, repetitif aksiyon potansiyeli dizilerine ("burst") neden olur; bunun sonucu çizgili kas lifinde tetanus durumu ve kasın genelinde kramp meydana gelir.

Kinin, dekstro izomeri olan ve antiaritmik olarak kullanılan kinidin'in (bkz. 41. Konu) kalp hücrelerinde yaptığına benzer bir şekilde, çizgili kas membranını stabilize eder, refrakter periyodu uzatır ve aksiyon potansiyeli oluşma eşiğini yükseltir. Böylece repetitif deşarjları önler. Gerçekte, santral etkili bir kas gevşetici değildir.

Kinin gece kramplarına karşı gece yatarken 200–300 mg dozunda ağızdan alınır; gerekirse bu dozda hem akşam yemeğinden sonra ve hem de gece yatarken alınır. Myotonia congenita'ya karşı belirtilen dozda günde 3–4 kez alınabilir. Yan tesirleri 31. Konuda belirtilmiştir.

Mefenoksalon ve metaksalon: Bunlara 11. Baskıda değinilmiştir (bkz. s. 708). İkincisi artık kullanılmamaktadır.

5. SELEKTİF ETKİLİ İLAÇLAR

Bu gruptaki ilaçlar santral sinir sisteminde yaygın depresyon yapmayan, sedatif etkileri zayıf olan veya hiç olmayan, $GABA_B$ reseptör agonisti baklofen ile çizgili kas hücresini özel bir mekanizma ile etkileyen dantrolendir.

Baklofen: SSS'nin en yaygın inhibitör nöromediyatörü olan GABA'nın lipofilik bir türevidir. Kimyaca β–p–klorofenil– GABA'dır. GABA sistemik olarak uygulandığında SSS'ne geçemediği halde, baklofen geçer. Baklofen, SSS'de presinaptik $GABA_B$ reseptörleri aktive eder; böylece akso–aksonik sinapslarda presinaptik inhibisyonu güçlendirir.

Baklofenin spastisiteyi giderici etkisinin yerinin omurilik olduğu sanılmaktadır. Bu ilacın diğer santral etkili kas gevşeticilerin çoğuna göre önemli bir farkı, **omurilikte** hem mono– ve hem de polisinaptik refleksleri bloke etmesidir. Bu etkisinin omurilikte primer aferent sinir uçlarından eksitatör bir nörotransmiterin (olasılıkla glutamat) salıverilmesini inhibe etmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Elektrofizyolojik incelemeler baklofenin bu sinir uçlarını hiperpolarize ettiğini göstermiştir. Eksitatör bir nöro-

mediyatör olan P maddesinin baklofen tarafından antagonize edildiği saptanmıştır; fakat bu olayın spesifik bir antagonizma olmadığı sanılmaktadır. Çizgili kaslarda hipertoninin baklofen tarafından düzeltilmesinde **supraspinal etkisinin** de rol oynadığı sanılmaktadır. Baklofenin hayvan-deneylerinde iyontoforetik uygulanması omurilikteki ara–nöronların, serebellum korteksindeki Purkinje hücrelerinin ve beyin korteksindeki piramidal hücrelerin deşarj frekansını azaltır. Beyinde dopaminerjik yolakların ucundan dopamin salıverilmesini inhibe eder.

Baklofen mide–barsak kanalından yüksek oranda absorbe edilir. Eliminasyonu esas olarak böbreklerden değişmeden itrah edilmek suretiyledir. Absorpsiyon oranı ve eliminasyon hızı bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Bu nedenle dozun bireyselleştirilmesi gerekir. Uzun süre kullanılırsa etkisine karşı tolerans gelişir; bu, farmakodinamik tipte toleranstır.

Esas olarak **amyotrofik lateral skleroz, mültipl skleroz ve omurilik lezyonlarına bağlı diğer nörolojik hastalıklarda** (travmatik kısmi omurilik kesisi gibi) gelişen ağır kronik spastisiteye karşı kullanılır. İnme geçirmiş hastalarda olduğu gibi beyin lezyonlarına bağlı spastisiteye karşı veya ekstrapiramidal hastalıklarda ortaya çıkan rijiditeye karşı kullanılması tavsiye edilmez. Kas–iskelet kaynaklı çizgili kas spazmlarına (romatizmal nitelikte olanlar dahil) karşı etkinliği fazla değildir. Mesane eksternal sfinkterinin spazmına bağlı **idrar retansiyonunun tedavisinde** yararlıdır. Diğer ilaçlara (antasidler, nifedipin, benzodiazepinler, nöroleptikler ve amitriptilin gibi) yanıt vermeyen **hıçkırıkta** etkili bulunmuştur.

Baklofen ile tedaviye günde üç kez ağızdan 5 mg ilaç verilerek başlanır. Alınan sonuca göre doz giderek günde 4 kez 20 mg düzeyine kadar yükseltilir. SSS'de komaya kadar gidebilen depresyon yapabilmesi ve konvülsiyon eğilimi yaratması nedeniyle günlük 80 mg'lık doz sınırının aşılmaması gerekir. Böbrek yetmezliği olanlarda doz azaltılır.

En sık görülen yan tesirleri, uyuşukluk, sedasyon, başdönmesi, kesiklik, konfüzyon, hipotansiyon ve bulantıdır. Taşıt sürme ve kullanılması dikkat isteyen işleri bozabilir. Karaciğer hücrelerinde zedelenme belirtileri oluşturabilir. Kronik tedaviden sonra ilacın birden kesilmesi otonomik disrefleksia'ya ve halüsinasyonlara neden olur. Alkol ve diğer SSS depresanları ile aditif etkileşme gösterir.

Dantrolen: Çizgili kasları **kas düzeyindeki primer etkisiyle gevşeten** hidantoin türevi bir ilaçtır. Kas gevşetici etkisinin mekanizması ve etki yeri bakımından santral etkili kas gevşeticilerden ve nöromüsküler bloke edicilerden ayrılır. Bu konunun içine dahil edilmesinin nedeni, kullanılış yerleri bakımından santral etkili kas gevşeticilere benzemesidir.

Kas son plağına ve kas hücre membranının diğer yerlerine etkisi yoktur; membran depolarizasyonunu bozmaz. Çizgili kas hücresinin aksiyon potansiyelinde veya elektromyogramda değişiklik yapmaz. Transvers tübül (T–tübül) membranına yayılan depolarizasyonun sarkoplazmik retikulumu etkilemesini (transvers tübül–sarkoplazmik retikulum kenetini) ve bunun sonucu sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salıverilmesini inhibe eder. Bu etkisi söz konusu kenetteki ve sarkoplazmik retikulum membranındaki **ryanodin reseptörlerinin** (RYR–1, kalsiyum salıverme kanalı-reseptör kompleksinin) aktive edilmesini engellemesine bağlıdır (bkz. 57. Konu). Miyofibrillerin Ca^{2+}'a duyarlığını değiştirmez. Bu şekilde eksitasyon –kontraksiyon kenetinin bozulması bütün çizgili kaslarda gevşeme yapar. Bu etkisi antikolinesteraz ilaçlar tarafından antagonize edilmez.

Çizgili kaslarda kas iğcikleri içindeki intrafüzal kas liflerinin, ekstrafüzal liflere göre dantrolen'e daha fazla duyarlı oldukları ileri sürülmüştür. Bu varsayım geçerli ise dantrolen etkisi altında oluşan durum, çizgili kaslarla ilgili refleksler üzerine yansıması bakımından, omurilikte gama motor nöronun inhibisyonu ile oluşan duruma benzer. Böyle bir benzerlik dantrolen gibi primer etki yeri SSS dışında olan bir ilacın, özellikle nörolojik hastalıklardaki spastisite üzerinde belirgin olan bir etkinlik göstermesini açıklayabilir.

Dantrolen **beyin lezyonları** (inme gibi) **ve omurilik lezyonları** nedeniyle oluşan nörolojik hastalıklardaki **kronik ağır spastisiteye karşı kullanılır.** Ancak, hipertoniyi azaltırken öte yanda tüm çizgili kaslarda hafif gevşeme ve güçsüzlük yaptığından; sadece, spastisitenin günlük yaşamı bozduğu veya hastanın rehabilitasyonunu engellediği durumlarda kullanılmalıdır. Bu durumlarda **spastisite** yanında **klonusu** da azaltır. Kas–iskelet kaynaklı çizgili kas spazmlarında etkinliği yeterli derecede olmadığı için kullanılması tavsiye edilmez. Dantrolen, yukarıda yazılı indikasyonlarda ağız yolundan ilk günlerde günde 25 mg kullanılır; bu doz 4 kezeye bölünerek verilir. Daha sonra 4–7 günde bir, günlük doz 25 mg'lık ilavelerle artırılır. Gerekiyorsa, maksimum günlük doz olan 400 mg'a kadar çıkılabilir. Amyotrofik lateral sklerozlu hastalarda genel kas gevşemesi oluşturması nedeniyle dantrolen yarardan çok zarar yapar.

Dantrolen oldukça sık bir şekilde yan tesir oluşturur. En sık görülen yan tesirleri tüm çizgili kaslarda güçsüzlük ile diyare ve bulantıdır. Tedavinin başlangıcında sık olarak uyuşukluk hali ve başdönmesi yapabilir; zamanla bunlara karşı tolerans oluşur. Fatal hepatit oluşturduğu bildirilmiştir. Nadiren görme veya işitme halüsinasyonları yapar. Kullananların yaklaşık %1–10'unda karaciğer fonksiyonlarını bozduğu bildirilmiştir. Solunum kasları üzerine olan etkisi nedeniyle, belirgin solunum yetmezliği olanlarda, koroner ya da kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda da kullanılmaması gerekir.

Malign[1] hipertermide kullanılışı: Malign hipertermi nin tedavisinde antidot olarak 1 mg/kg dozunda hızlı i.v. injeksiyonla uygulanır; hipertermiyi kısa zamanda tamamen ortadan kaldırır. Gerekirse bu doz tekrarlanır (maksimum doz 10 mg/kg); bu ilaçla birlikte semptomlara yönelik tedavi de uygulanır. Nöroleptiklerin yaptığı malign hipertermide de aynı şekilde kullanılır.

Özgeçmişine veya soygeçmişine göre malign hipertermi oluşması beklenen hastalarda genel anesteziden 1–3 gün önce başlayarak ağızdan dantrolen verilmek suretiyle profilaksi yapılabilir.

RİLUZOL: Lateral amyotrofik sklerozlu hastalarda gelişen alt ve üst motonöronların harabiyetini geçici olarak yavaşlatır. Gerçekte spazm çözücü değildir. Adı geçen hastalıkta, glutamat NMDA reseptörü antagonisti etkisiyle sağ kalımı uzatır; mekanik solunum ve trakeotomi gereğini geciktirir. Ağızdan günde 2 kez 50 mg alınır. Yorgunluk, uyuklama, bulantı ve transaminaz düzeyinin göreli yükselmesi sık görülen yan tesirleridir. Nötropeni yapabilir.

Botulinum toksini: Gerçekte santral etkili kas gevşetici değildir. İçine injekte edildiği spastik kasta, nöromüsküler aşırımı geri-dönüşsüz şekilde bloke ederek gevşeme yapar. Kullanılışına 57. Konunun sonunda değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **Tizanidin müstahzarları:**
   - Sirdalud Tablet (Novartis): 2 mg tizanidin, 30 tablet/kutu
   - Sirdalud MR Mikropellet Kapsül (Novartis): 6 mg tizanidin, 10 kapsül/kutu
   - Devalud Tablet (Deva): 2 mg tizanidin, 30 tablet/kutu ve 4 mg tizanidin, 30 tablet/kutu
2. **Meprobamat müstahzarları:**
   - Danitrin Fort Tablet (Deva): 200 mg meprobamat ve 20 pentaeritritol tetranitrat, 50 tablet/kutu
3. **Klorzoksazon müstahzarları:**
   - Muskazon (Kurtsan): 250 mg klorzoksazon ve 300 mg parasetamol, 20 tablet/kutu
   - Paraflex Tablet (Gürel): 250 mg klorzoksazon, 20 tablet/kutu
   - Parafon Tablet (Gürel): 250 mg klorzoksazon ve 300 mg parasetamol, 20 tablet/kutu
4. **Diazepam ve klordiazepoksid müstahzarları:**
   - Diapam Ampul (Osel): 10 mg diazepam/ 2ml, 10x2 ml ve 100x 2ml ampul/kutu
   - Diazem Ampul İ.M./İ.V. (Deva): 10 mg diazepam/ 2ml, 10x2 ml ampul/kutu
   - Diazem Kapsül (Deva): 2 mg, 5 mg ve 10 mg diazepam, 25 kapsül/kutu
   - Diazepam Desitin Rektal tüp (Medsan): 5 mg ve 10 mg diazepam/ 2,5ml, 5 rektal tüp/kutu
   - Nervium Tablet (Saba): 5 mg diazepam, 50 tablet/kutu
   - Klipax Draje (İ.E. Ulagay): 5 mg klordiazepoksid hidroklorür ve 2,5 mg klidinyum bromür , 40 draje/kutu
5. **Metokarbamol müstahzarları:**
   - Miyorel Tablet (Sanofi-Aventis): 375 mg metokarbamol ve 300 mg parasetamol, 20 tablet/kutu
6. **Mefenoksalon müstahzarları:**
   - Dorsilon (Sandoz): 200 mg mefenoksalon ve 450 mg parasetamol, 20 tablet/kutu
7. **Fenprobamat müstahzarları:**
   - Gamaflex Film Tablet (Abdi İbrahim): 400 mg fenprobamat, 40 tablet/kutu
   - Gamakuil Tablet (Embil): 400 mg fenprobamat, 40 tablet/kutu
   - Gamakuil Supozituvar (Embil): 800 mg fenprobamat, 16 supozituvar/kutu
   - Kuiflex Film Tablet (Abdi İbrahim): 200 mg fenprobamat ve 200 mg parasetamol, 40 tablet/kutu
   - Kuilil Film Tablet (Embil): 200 mg fenprobamat ve 200 mg parasetamol, 40 tablet/kutu
8. **Tiyokolşikosid müstahzarları:**
   - Muscoril Ampul İ.M. (Sanofi-Aventis): 4 mg tiyokolşikosid /2ml ampul, 6x 2 ml ampul/kutu
   - Muscoril Kapsül (Sanofi-Aventis): 4 mg tiyokolşikosid, 20 kapsül/kutu ve 8 mg tiyokolşikosid, 10 ve 20 kapsül/kutu
   - Muscoril Merhem (Sanofi-Aventis): % 0.25 tiyokolşikosid, 30 g tüp/kutu
   - Muscoflex Ampul İ.M. (Bilim): 4 mg tiyokolşikosid /2ml ampul, 6x 2 ml ampul/kutu
   - Muscoflex Kapsül (Bilim): 4 mg tiyokolşikosid, 20 kapsül/kutu ve 8 mg tiyokolşikosid, 10 ve 20 kapsül/kutu
   - Muscoflex Merhem (Bilim): % 0.25 tiyokolşikosid, 30 g tüp/kutu
   - Tyoflex Ampul İ.M. (Abdi İbrahim): 4 mg tiyokolşikosid /2ml ampul, 6x 2 ml ampul/kutu
   - Tyoflex Kapsül (Abdi İbrahim): 4 mg tiyokolşikosid, 20 kapsül/kutu
   - Tyoflex Fort Kapsül (Abdi İbrahim): 8 mg tiyokolşikosid, 10 ve 20 kapsül/kutu
   - Tyoflex Merhem (Abdi İbrahim): % 0.25 tiyokolşikosid, 30 g tüp/kutu
9. **Feniramidol müstahzarları:**
   - Cabral Draje (Dr. F. Frik) : 400 mg feniramidol, 24 draje/kutu
   - Cabral Ampul (Dr. F. Frik) 800 mg feniramidol /3 ml, 3x3ml ampul/kutu
10. **Baklofen müstahzarları:**
    - Lioresal (Novartis) : 10 mg baklofen, 50 tablet/kutu
11. **Dantrolen müstahzarları:**
    - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
12. **Riluzol müstahzarları:**
    - Rilutek Tablet (Sanofi Aventis): 50 mg riluzol, 56 tablet/kutu

[1] Fransızca bir sözcüktür ve maliny okunur; ancak İngilizcedeki gibi okunması yerleşmiştir.

* Analjezik.

59. Konu
HİPNOSEDATİF İLAÇLAR I:
GENEL ÖZELLİKLERİ VE BENZODİAZEPİNLER

Genel bilgiler• Genel Kavramlar ve Etki Mekanizmaları •Hipnosedatif İlaçların Etki Mekanizmaları • Hipnosedatif İlaçların Ortak Farmakokinetik Özellikleri • Bağımlılık ve Tolerans Oluşması ve Suistimalin Önlenmesi • Sınıflandırma • Benzodiazepinler •Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Etkileri • Anksiyolitik ve Sedatif Olarak Kullanılan Benzodiazepinler • Diazepam • Klordiazepoksid • Diğerleri • Hipnotik Olarak Kullanılan Benzodiazepinler • Flurazepam • Triazolam • Flunitrazepam ve diğerleri • Antiepileptik Olarak Kullanılan Benzodiazepinler • Benzodiazepin Antagonistleri, Flumazenil • Yan Tesirleri • Benzodiazepin Bağımlılığı • Benzodiazepinlerin Yakın Benzerleri • Atipik Benzodiazepin Reseptör Agonistleri • Zopiklon • Zolpidem tartrat • Zaleplon • Buspiron• Anksiyolitik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Anksiyete Bozuklukları • Anksiyolitik Olarak Kullanılışları • Diğer Anksiyolitik İlaçlar • Benzodiazepinlerin Hipnotik Olarak Kullanılışı • Müstahzar Örnekleri •

Genel bilgiler

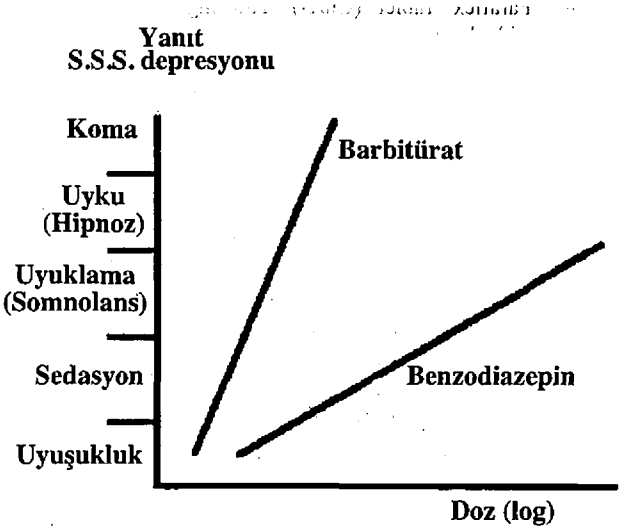
Hipnosedatifler, ortak özellikleri nedeniyle küçük dozlarda sedatif (sakinleştirici) etki ve daha büyük dozlarda hipnotik (uyutucu) etki yapan ilaçlardır. Yeterli dozda verildiklerinde sadece uykusuzluktan şikayet eden kişilerde değil, normal kişilerde de uyku oluştururlar. Ancak uyku düzeni normal olan bir kimsede uyanıklık süresinin başlangıç saatlerinde (sabahleyin) hipnotiklerin uyutucu etkisine duyarlık, bu sürenin son saatlerindekine (gecekine) göre daha düşüktür. Bütün hipnotikler ufak dozda verildiklerinde sadece sakinleşme **(sedasyon, dinginlik)** yaparlar; ayrıca **anksiyolitik (anksiyetiyi/bunaltıyı giderici)** etki de yaparlar. Huzursuzluk, endişe, korku ve emosyonel gerginlik gibi durumlar varsa bunları anksiyolitik ve sedatif etkiye bağlı olarak hafifletebilirler veya giderebilirler. Bu grup ilaçlar **sedatif –hipnotikler** diye de adlandırılırlar.

Hipnotik etki yapan düzeyin üstündeki dozlarda verildiklerinde bilinç kaybına neden olurlar ve kişide genel anestezi hali oluştururlar. Çok kısa etki süreli barbitüratlar (tiopental) ve midazolam hariç cerrahi genel anestezi için kullanılmazlar; bunun başlıca nedenleri genel anestezik olarak güvenlilik indekslerinin düşük olması, etkilerinin kontrol altında tutulmasının güçlük arzetmesi, yeterli analjezi ve refleks kaybı yapmamalarıdır.

Akut zehirlenme hallerinde olduğu gibi yüksek dozda alınırlarsa, solunumu fazla deprese ederler, nörolojik ve kardiyovasküler fonksiyonlarda önemli bozukluklar yaparlar ve kişiyi komaya sokarlar. İntihar girişiminde en sık kullanılan ilaçlar arasındadırlar. Ancak, benzodiazepinlerin; terapötik indekslerinin yüksekliği nedeniyle, tek ilaç olarak alınmaları (örneğin birlikte alkol alınmaması) koşuluyla, yüksek dozda bile koma derecesinde SSS depresyonu yapma ve öldürücü olma potansiyelleri diğer hipnosedatiflere göre belirgin derecede daha düşüktür. Örneğin intihar amacıyla 15 doz barbitürat (örneğin 15 kapsül=1500 mg sodyum pentobarbital) alan bir kimsede oluşan santral sinir sistemi depresyonu, 15 doz benzodiazepin (örneğin 15 kapsül=75 mg diazepam) alan bir kimsede oluşana göre çok daha ağırdır. Belirtilen dozda barbitürat alan hastada derin koma gelişir ve bu girişim yapılmazsa, ölümle sonuçlanabilir. Doz oranları arasında varolan bu farkla ilgili diğer bir nokta, benzodiazepinlerin SSS'de oluşturdukları depresyona ait doz–yanıt eğrisinin, barbitüratların doz–yanıt eğrisine göre genellikle daha yatık olmasıdır (Şekil 59.1).

Hipnosedatif ilaçların doza bağımlı olarak oluşturdukları yukarıda belirtilen etkiler (sırasıyla sedasyon, uyku, genel anestezi ve koma), gerçekte **tek bir temel etki**nin çeşitli derecelerini veya kantitatif basamaklarını temsil ederler. Bu temel etki, hipnosedatifler tarafından santral sinir sistemindeki nöronların yaygın ve görece selektif-olmayan bir şekilde depresyonudur. Bu sayılan etkiler, SSS'de depresyonun artmasına bağlı olarak birbirini izleyen durumlardır.

Hipnosedatif ilaçlardan benzodiazepinler dışında kalanların çoğu, sedatif olarak kullanılan dozlarının genellikle 3–5 katı olan dozlarda, **hipnotik olarak** kullanılırlar. Sözkonusu ilaçlar; yukarıda ana hatları ile belirtildiği gibi, hipnotik dozun 5–10 katı alındığında kişide uzun süren ve girişim yapılmadığı takdirde ölümle sonuçlanabilen genel



Şekil 59.1. Barbitürat ve benzodiazepin ilaçların doz–yanıt eğrilerinin şematik olarak karşılaştırılması.

anastezi hali ve koma oluştururlar. Hipnotik olarak kullanılan benzodiazepin türevleri (nitrazepam, temazepam, flurazepam vb. gibi), güvenlilik indekslerinin diğer gruplardaki hipnotiklere göre çok yüksek olması nedeniyle ayrıcalık gösterirler. Benzodiazepin türevi hipnosedatif ilaçların; diğer hipnosedatiflerden (örneğin barbitüratlardan), başka bir **önemli farkı** bu grup ilaçlardan sedatif veya anksiyolitik olarak kullanılan üyelerle hipnotik olarak kullanılan üyelerin genellikle farklı ilaçlar olmasıdır. Sedatif veya anksiyolitik olarak kullanılan ilacın dozunu artırmak suretiyle hipnotik olarak kullanılması yaklaşımı, benzodiazepinler için genellikle geçerli değildir. Ancak şurası da vurgulanmalıdır ki bütün benzodiazepinlerin az veya çok hipnotik etkinliği vardır.

Hipnosedatif ilaçların çoğunun **antikonvülsan etkisi vardır.** Deney hayvanlarında pentilentetrazol, pikrotoksin veya striknin gibi konvülsan ilaçların injeksiyonu veya maksimal elektroşok ve diğer yöntemlerle oluşturulan deneysel konvülsiyonu inhibe ederler. Ancak bu ilaçların çoğu **selektif bir antikonvülsan etki yapmazlar;** şöyle ki konvülsiyonları inhibe eden dozları aynı zamanda lokomotor ve kognitif fonksiyonları bozar veya uyku oluşturur. Üç ilaç, barbitüratlardan fenobarbital, primidon ve mefobarbital ve benzodiazepinlerden klonazepam, görece selektif antikonvülsan etkinlik gösterdiklerinden, epilepsinin kronik tedavisi için kullanılırlar. Ayrıca diğer bazı benzodiazepinlerin de oldukça selektif antikonvülsan etkinlikleri vardır (klobazam, nitrazepam, bromazepam ve nordiazepam yani desmetildiazepam gibi); ancak çeşitli sakıncaları nedeniyle kullanılmazlar.

Hipnosedatif ilaçlardan benzodiazepinler, meprobamat ve diğer propandiol türevleri sedatif veya anksiyolitik etki oluşturan alt doz basamaklarında, santral etkileriyle **çizgili kas tonusunu** düşürürler. Diğer üyeler bu etkiyi, uyutucu veya genel anestezik etkilerin ortaya çıktığı yüksek doz basamaklarında yapabilirler.

Hipnosedatif ilaçlar bilinci bozmayan olağan dozlarda genellikle **analjezik (antinosiseptif) etki yapmazlar.** Oysaki narkotik analjezik ilaçlar, bilinçlilik durumunda belirgin bir değişiklik yapmayan dozlarda bile ağrıyı dindirirler. Deney hayvanlarında benzodiazepinlerin antinosiseptif etki yaptıkları gözlemlenmiştir. Ancak insanlarda benzodiazepinler, ancak i.v. verilmelerini izleyen erken dönemde geçici bir analjezi yapabilirler; bunun, gerçekte bu sırada amnezi oluşmasına bağlı olması olasıdır. Barbitüratlar düşük dozlarda ağrılı uyarılara karşı reaksiyonu artırırlar; bu, bir hiperaljezi durumu olarak yorumlanabilir. Şiddetli ağrısı olan ve bu yüzden uyuyamayan bir hastaya **tek başına hipnotik ilaç verilmesi kontrindikedir;** böyle bir durumda hipnotik ilaç kişiyi sakinleştirmedikten başka, ajitasyon ve konfüzyon hali oluşturur. Ancak, bu durumdaki hastaya uygun bir narkotik–olmayan analjezik ilaç ile birlikte hipnotik ilaç veya sadece morfin ya da başka bir opioid (narkotik) analjezik uygulanabilir.

Genel kavramlar ve etki mekanizmaları

Sedatif ve anksiyolitik etkiler arasındaki farklar: Hipnosedatif ilaçların sedatif ve hipnotik etkilerinin, bu ilaçların yaptığı aynı temel etki olan santral sinir sistemi depresyonunun doza göre değişen farklı basamakları olduğu yukarıda belirtilmiştir. Bu grup ilaçların terapötik yönden önemli üçüncü etkileri olan anksiyolitik etkilerinin, sedatif etkiden ayrı bağımsız bir etki olup olmadığı halen tartışmalı olan bir konudur. Bu sorunun çözümünü güçleştiren iki önemli nedenden biri, insanda sedasyon ve anksiyolitik etkiyi belirleme ve ölçme güçlüğü ve ikincisi sedasyon için tutarlı deneysel hayvan modelleri olduğu halde anksiyete için yeterli derecede geçerli bir modelin olmamasıdır.

Hipnosedatif ilaçların yaptığı **sedasyon:** (i) vijilansın (zihinsel çevikliğin) ve buna eşlik eden psikomotor reaksiyon yeteneğinin (reaktivite/tepki-verirlik) normal sınırın altına düşürülmesi ve (ii) eğer psikomotor reaktivite endojen ve/veya eksojen nedenlerle normal sınırların üstüne çıkmışsa bunun normal bir dikkatlilik ve normal tepki-verirlik düzeyine düşürülmesidir. Sadece sedatif etki ile değil fakat anksiyolitik etki ile de ikinci durum sağlanabilir. **Anksiyolitik etki,** ideal veya teorik olarak; ilacın, yukardaki birinci durumu oluşturmaksızın yani vijilansı ve normal psikomotor reaktiviteyi normal sınırın altına düşürmeksizin anksiyete halini ve ona eşlik eden aşırı psikomotor reaktiviteyi gidermesidir. Bu tanımlara göre sedatif etki ve anksiyolitik etki kısmen binişiklik gösterir. Hipnosedatif ilaçlar; değişik derecede de olsa, kural olarak her iki etkiyi de meydana getirirler. Bu nedenle, hipnosedatif ilaçların yakın zamana kadar yapılan sedatif–hipnotik ilaçlar ve anksiyolitik (trankilizan)ilaçlar diye iki gruba ayrılmasının deneysel gözlemlere tam olarak uymadığı saptanmış ve bu ayırımdan vazgeçilmiştir. Gerçekte etil alkolun da hipnosedatif ilaçlara sokulması uygun olur;ancak pratik nedenlerle alkol ayrı bir konu olarak sunulmuştur. "Sedatif–hipnotik" ve "anksiyolitik" ilaç grupları ve etil alkol arasında **çapraz–tolerans ve çapraz–bağımlılık** (bkz.65. Konu) ilişkisinin olması bunların farmakolojik etkileri arasındaki yakın benzerliği doğrular. Bu benzerliğin baş nedeni; bu ilaçların, santral etkilerinin çoğunu nöronlarda, klorür kanalı da içeren GABA/benzodiazepin reseptör kompleksini şu veya bu şekilde etkileyerek meydana getirmeleridir.

Anksiyete (bunaltı), çoğu zaman kişinin içindeki çatışmaya (konflikte) veya dışında oluşan sıkıntılı duruma (psişik stres'e) karşı gelişen emosyonel ve somatik nitelikli bir psikonörotik bozukluktur. Anksiyete akut olabildiği gibi, kronik veya kalıcı da olabilir. Stereotipik dış durumlara karşı, kompulsif reaksiyon derecesinde oluşan aşırı anksiyete durumlarına, **fobiler** adı verilir (agorafobi, klostrofobi vb. gibi). Dış bir faktöre bağlı olarak veya görünü-

şe göre dış bir motif olmaksızın, birden ortaya çıkan kısa süreli aşırı anksiyete durumuna **panik reaksiyonu** denir.

İyi bir anksiyolitik ilaç, yukarıda tanımlanan sedasyon halini oluşturmaksızın anksiyeteyi ve onun farklı dışa vurma tiplerini ortadan kaldırabilmelidir. Ancak, bu kadar selektif etkili ve hem de yeterince güçlü etkili bir anksiyolitik halen yoktur.

Anksiyolitik etkinliğin deneysel anksiyete modellerinde değerlendirilmesi: Daha önce belirtildiği gibi, insandaki anksiyete durumunu tam olarak yansıtan bir hayvan modeli halen yoktur. Ancak, ilaçların insandaki anksiyolitik etkilerini öngörmeye ve değerlendirmeye yarayan bazı modeller geliştirilmiştir. Bu modeller üzerinde, eskiden anksiyolitik (trankilizan) denilen ilaçlarla sedatif–hipnotik denilen ilaçların etkisi genellikle benzer; fakat nöroleptik ilaçlarınkinden farklıdır.

Deney hayvanlarında, bazı çevresel koşullarda insanlardaki anksiyeteye benzeyen bir durum **(konflikt durumu)** meydana getirilebilir ve ilaçların anksiyolitik etkileri bu deneysel modellerde incelenebilir. Bu durumu meydana getiren çevresel koşulların başlıcaları 3 tanedir: **cezalandırma** (punishment), **ödüllendirmeme** (nonreward, "düşkırıklığı") ve **yeni bir çevre** (novelty). Bu koşullar beyinde **"davranışsal inhibisyon sistemi"**ni aktive eder; bu olay da hayvanların sürdürdüğü ("ongoing") davranışı (yeme, içme gibi) baskılar ve ayrıca uyanç ("arousal") ve dikkatte artma yapar. Son sayılan deneysel davranışsal değişiklikler insandaki anksiyete sırasında ona eşlik eden karakteristik fizyolojik ve davranışsal değişikliklere benzer. Benzodiazepinler ve diğer anksiyolitikler, davranışsal inhibisyon sisteminin konflikt yaratan koşullar tarafından aktive edilmesini engellerler ve bu sistemin baskıladığı davranışı (yeme, içme gibi) böylece baskıdan kurtarırlar. Bu şekilde **antikonflikt etki** oluştururlar. Deney hayvanlarındaki anksiyete modellerine ve bunlar üzerinde ilaçların denenmesi ile ilgili testlere Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 885–86).

Hipnosedatif ilaçların etki mekanizmaları

Barbitüratların ve benzeri hiposedatif ilaçların SSS'inde yaptığı davranışsal ve elektriksel depresyonla ilgili primer etki yerinin, retiküler aktive edici sistemdeki bazı çekirdekler olduğu ileri sürülmüştür. Asandan retiküler aktive edici sistem ve arka hipotalamustaki bazı nöron grupları tonik etkileri ile uyanıklık durumunun sürdürülmesini sağlarlar. Hipotalamusun ön bölümü (preoptik bölüm) ise mezensefalondaki retiküler aktive edici nöronları inhibe ederek uyanıklığa zıt etki yapar.

Deney hayvanları üzerinde yapılan nörofizyolojik deneylerin sonuçları, benzodiazepin türevi ilaçların anksiyolitik tesirinin limbik sistem üzerindeki etkileri ile ilgili olabileceğini telkin etmektedir. İnsandaki tedavi dozlarına uyan ufak dozlarda deney hayvanlarında bu ilaçlar korteks ve retiküler aktive edici sisteme dokunmadan **limbik sistemi etkiler.** Limbik sistemin bir bölümü olan hipokampustaki nöronların spontan deşarj frekansını bu dozlarda değiştirmedikleri, fakat hipokampusun elektriksel stimülasyonu sonucu, bu nöronlarda oluşan ve uzun süren post–deşarjları (afterdischarge) inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu dozlarda, mezodiensefalik retiküler formasyonun elektriksel stimülasyonu sonucu oluşan kortikal aktivasyonu **(uyanç, arousal)** etkilemezler. Yüksek dozda verildiklerinde, barbitüratlar gibi uyancı inhibe ederler. Talamokortikal difüz projeksiyon sisteminin stimülasyonuna bağlı EEG'deki uyarılmayı (rekrutmanı), ufak dozları ile inhibe ederler. Bu dozlarda korteksin **spontan elektriksel etkinliği** üzerinde etkisizdirler.

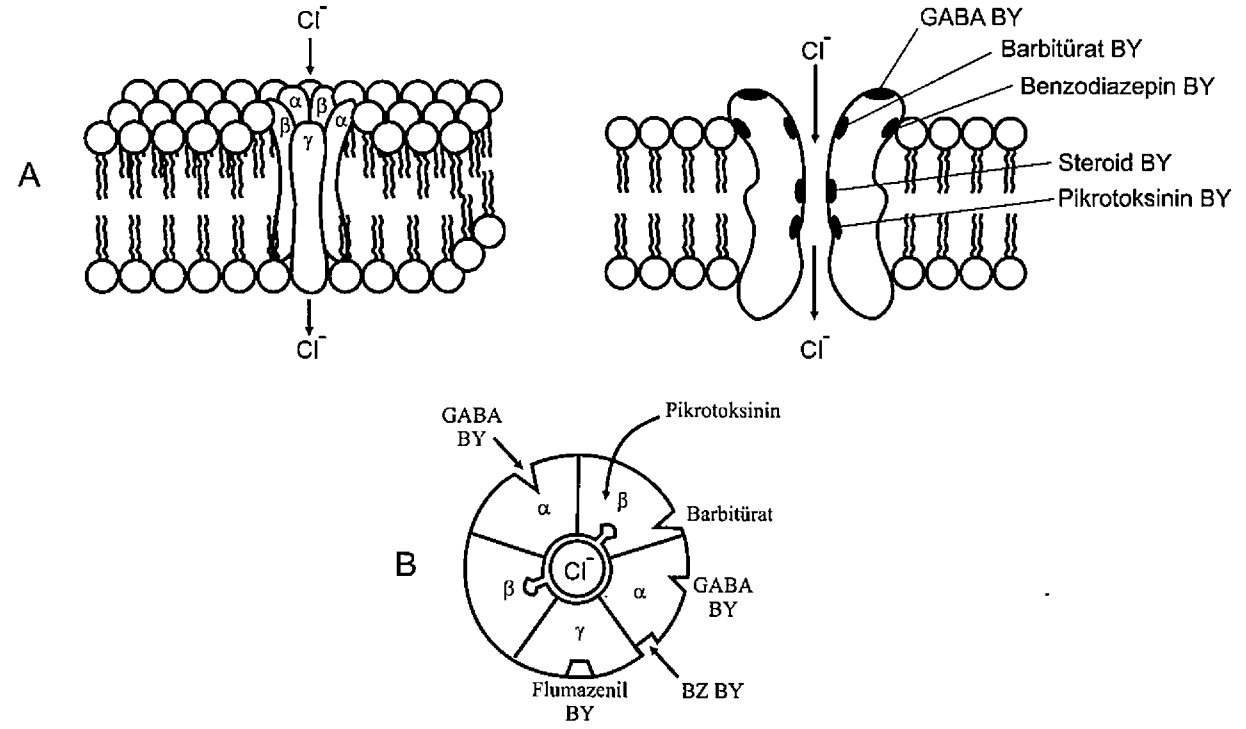
Bu ilaçların nöronlar ve sinapslar üzerindeki etkilerinin reseptör düzeyindeki temeli ile ilgili olarak aşağıdaki **moleküler mekanizmalar** ileri sürülmüştür.

Benzodiazepin reseptörleri ve GABA–benzodiazepin etkileşmesi: Gama–aminobutirik asid (GABA) postsinaptik nöron membranında kendine özgü reseptörleri ($GABA_A$ reseptörleri) aktive ederek bu reseptörlere kenetlenmiş klorür kanalının açılmasına (nöronda hiperpolarizasyona) neden olur. Böylece GABA, nöronlarda postsinaptik ve duruma göre presinaptik inhibisyon yapar.

$GABA_A$ reseptörü, **ortasında bir anyon (Cl^-) kanalı** bulunan oligomerik bir yapıdır. Beyindeki $GABA_A$ reseptörlerinde bulunan başlıca alt–birimler alfa, beta, gama, delta ve epsilon alt–birimleridir; ayrıca pi ve teta türleri bulunur. Alt–birimler yaklaşık 50 kilodalton molekül ağırlığında 4 transmembranal segmentli proteinlerdir; her bir alt–birimin çeşitli izoformları ve ayrıca hücrede uğradıkları çeviri-sonrası değişikliklerin farklı olmasına bağlı kesip yapıştırma (splicing) variantları vardır. Şimdiye kadar her biri, farklı birer gen tarafından kodlanan **toplam 16 alt–birim izoformu** tanımlanmıştır. En fazla izoformu olanlar alfa, beta ve gama türleridir (sırasıyla 6, 3 ve 3). Bu çeşitli izoformların tetramerler veya pentamerler halinde kombine olmaları için teorik olarak çok fazla sayıda olasılık bulunduğu için $GABA_A$ reseptörleri **en fazla sayıda alt–tipi olan reseptörler**dir. $GABA_A$ reseptörlerinin diğer özelliklerine 54. Konuda değinilmiştir.

Benzodiazepinler, $GABA_A$ reseptörü üzerinde kendilerine özgü BZ bağlanma yerlerine (veya **BZ reseptörleri** ne) bağlanarak farmakolojik etkilerini oluştururlar. Ancak $GABA_A$ reseptörleri üzerinde intrinsik (veya direkt) etkinlik göstermezler; aşağıda açıklandığı şekilde GABAerjik sinir uçlarından salıverilen GABA ile ilişkili ve ona bağımlı olarak etki oluştururlar. BZ bağlanma yerleri $GABA_A$ reseptör pentamerinde **alfa ve gama alt–birimlerinin bitişme yerleri** ("interface"i) üzerindedir. Bu nedenle BZ reseptörleri $GABA_A$ reseptörlerinin hepsi üzerinde değil, sadece alfa ve gama alt–birimine sahip olanlar üzerinde bulunur.

Deneysel incelemelerde benzodiazepinlerle, GABA agonisti olan musimol ve diğer maddelerin farmakolojik



Şekil: 59.2.A. $GABA_A$ reseptörü-klorür kanalı kompleksinin pentamerik yapısının üç boyutlu görünüşü (solda) ve $GABA_A$ reseptörü-klorür kanalı kompleksinin pentamerik yapısı üzerinde GABA (nöromodülatör) bağlanma yeri (BY), barbitürat, benzodiazepin, steroid ve pikrotoksinin bağlanma yerlerinin şematik konuşlandırılması (sağda).

B. $GABA_A$ reseptörü-klorür kanalı kompleksi pentamerinin enine kesiti $GABA_A$ reseptör-klorür kanalı kompleksinin pentamerik yapısının nin şematik gösterilişi ve bazı bağlanma yerlerinin alt-birimlerle (monomerlerle) ilişkisinin şematik gösterilişi.

BY: bağlanma yeri ("reseptör") (A'nın sağ tarafındaki şekil Molinoff, 2011'den yararlanılarak çizilmiştir; bağlanma yerlerinin farmakoloji bakımından önemli ilişkileri ve etkileşmeleri için metne bkz.).

profili birbirine çok benzer. Ayrıca nöronlar üzerinde benzodiazepinlerin etkinlik gösterebilmesi için **ortamda GABA bulunması gerekir** ve ortamdaki GABA düzeyinin artmasına paralel olarak benzodiazepinlerin etkinliği de artar. Biyokimyasal incelemelerde saptanan önemli bir nokta, benzodiazepinlerin GABA salıverilmesini artırmamaları, GABA uptake'ini etkilememeleri veya GABA metabolizmasında başka türlü bir değişiklik yapmamalarıdır. Benzodiazepin moleküllerinin BZ reseptörlerine bağlanması **allosterik bir değişiklik** yaparak GABA reseptörlerinin GABA'ya afinitesini artırır ve GABA moleküllerinin kendi reseptörlerine bağlanmasını artırır. Böylece benzodiazepinler ortamda yokkenkine göre daha az sayıda GABA molekülü iyon (klorür) kanalını aynı derecede açar. Başka bir deyişle benzodiazepinler GABA'nın gravimetrik etki gücünü artırırlar. Kanal üzerindeki etkiyle ilgili doz (konsantrasyon)-yanıt eğrisini sola kaydırırlar, fakat maksimum etkiyi değiştirmezler. Her bir reseptör kompleksinde benzodiazepinler için bir bağlanma yeri olduğu halde, GABA için iki bağlanma yeri vardır ve klorür kanalının açılması için GABA moleküllerinin, iki yeri aynı zamanda etkilemesi gerekir.

$GABA_A$ resöpter kompleksi üzerinde barbitüratların selektif olarak bağlandıkları yüksek afiniteli barbitürat bağlanma yerleri de vardı. Onlar da özgül etkilerini $GABA_A$ reseptör kompleksine bağlanarak nöron membranında klorür kondüktansını artırmak ve bu şekilde nöronu hiperpolarize etmek suretiyle yaparlar. Barbitüratların klorür kanalı üzerindeki etkileri benzodiazepinlerinkinden kısmen fark gösterir: (i) Barbitüratlar $GABA_A$ reseptör kompleksinin klorür kanalını hem barbitürat bağlanma yerine bağlanarak GABA'nın kendi reseptörlerine bağlanmasını artırmak suretiyle (benzodiazepinlere benzer şekilde) hem de kanalı direkt olarak etkileyerek açarlar. Direkt etki için ortamda GABA moleküllerinin bulunması gerekmez. (ii) Benzodiazepinlerle barbitüratların $GABA_A$ reseptör kompleksi üzerindeki klorür kanalının kinetiği üzerindeki etkileri de farklıdır. Şöyle ki benzodiazepinler kanalın açılıp kapanma frekansını artırırlar, barbitüratlar ise açık kalma süresini uzatıp klorür akımını, dolayısıyla hiperpolarizasyonu daha fazla artırabilirler. (iii) Barbitüratlar klorür akımını artırma ile ilgili doz (konsantrasyon)-yamt eğrisini benzodiazepinler gibi sola kaydırırlar, fakat ayrıca etki maksimumunu da yükseltirler. Başka bir deyişle GABA'nın hem gravimetrik etki gücünün hem de maksimum etkisini (efikasitesini) artırırlar. Bu nedenle barbitüratlar benzodiazepinlere göre daha şiddetli, fakat daha az selektif farmakolojik etki yaparlar; bu durum klinik bakımdan tercih edilen bir durum değildir. Barbitüratlar sadece GABA'nın değil birlikte verildiğinde benzodiazepinlerin de

kendi reseptörlerine bağlanmasını artırır; böylece onların etkisini potansiyalize ederler.

Şurası vurgulanmalıdırki $GABA_A$ reseptör kompleksi üzerined benzodiazepin ve barbitürat bağlanma yerlerinden başka, barbitürat-olmayan hipnosedatiflerin, etomidat, propofol ve uçucu genel anestezikler gibi genel anesteziklerin, etil alkolün, nörosteroidlerin (bkz. 54. Konu), siklopirolon türevlerinin (zopiklon gibi), imidazopiridin türevlerinin (zolpidem gibi), triazolopiridin ve pirazolokinolin türevlerinin de bağlanma yerleri vardır. Bu ilaçlar da bu bağlanma yerlerine bağlanarak tıpkı benzodiazepin ve barbitüratların yaptığı gibi, hiç olmazsa kısmen allosterik etkileşme ile GABA'nın reseptörüne daha fazla bağlanmasını sağlamak suretiyle nöronları inhibe ederler. Yakın zamana kadar flumazenilin BZ reseptörlerine karşı benzodiazepinlerle yarışmak suretiyle onların etkisini antagonize ettiği sanılırdı. Daha sonra flumazenilin $GABA_A$ reseptör kompleksinde ayrı bir yere bağlanarak benzodiazepinlerin BZ reseptörlerine bağlanmasını allosterik etkileşme ile reseptörün afinitesini düşürerek azalttığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Barbitüratlarla, barbitürat antagonisti pikrotoksin (daha doğrusu onun vücutta oluşan etkin şekli olan pikrotoksinin) arasındaki etkileşmenin de allosterik şekilde olduğu ve pikrotoksinin'in barbitürat reseptörü dışında allosterik etkiye olanak veren bir noktaya bağlandığı anlaşılmıştır.

[^{3}H]–flunitrazepam'ı ligand olarak kullanmak ve dokuyu fluoresan ışınlamaya tabi tutmak suretiyle, benzodiazepin reseptörlerini geri-dönüşsüz bir şekilde işaretlemek ve onların beyinin çeşitli kısımlarında dağılımını **otoradyografi** ve diğer yöntemlerle incelemek ve ayrıca reseptör makromolekülünü izole etmek mümkün olmuştur. Yüksek afiniteli benzodiazepin reseptörü sadece beyinde (retina dahil) bulunmuştur. Beyinde en yüksek konsantrasyonda kortekste (özellikle oksipital korteks, hipokampus ve serebeller kortekste) bulunur. Amigdala'nın bazı çekirdeklerinde de yüksek dansitede* bulunur. Striatum ve globus pallidus'ta ve lamina II–IV hariç omurilikte reseptör dansitesi düşük bulunmuştur. İlginç olarak, davranışsal deneylere dayanarak benzodiazepinlerin primer etki yerlerinden biri olduğu sanılan limbik sistemde reseptör dansitesinin diğer yerlere göre fazla olmadığı görülmüştür.

Benzodiazepin reseptörlerinin **nöromediyatörü yani doğal ligand**'ı belli değildir. Benzodiazepin reseptörlerini etkileyerek deneysel anksiyete oluşturan 11.000 dalton molekül ağırlıklı ve 105 amino asidli bir "anksiyete peptidi" bulunmuştur; bu maddeye **DBİ (diazepam binding inhibitor, diazepam bağlanması inhibitörü)** adı verilir. Ancak anksiyete bozukluklarında, hastalığın şiddeti ile BOS'taki DBİ düzeyi arasında bir korrelasyon olmaması bu maddenin endojen anksiyete nöromediyatörü olması varsayımını çürütür.

Doğal ligandın varlığı ve niteliği gibi, benzodiazepinlerin, BZ reseptörlerinin agonisti mi yoksa antagonisti mi oldukları da halen tartışma konusudur. Reseptörlere bağlanan bir maddenin radyoligand bağlama yöntemleri ile agonist mi, yoksa antagonist mi olduğunu belirlemek, özel durumlar hariç, mümkün değildir. Uzun süre benzodiazepin uygulanan hayvanların beyninde BZ reseptörü dansitesinin artmadığı, fakat azaldığı genellikle gözlenmiştir. Bu ve diğer deneysel sonuçlar benzodiazepinlerin BZ reseptörlerinin blokörü değil, fakat **agonisti** olduklarını gösterir. Ancak ileride belirtildiği gibi BZ reseptörlerinin doğal ligandının, benzodiazepin türü bir agonistten ziyade **ters agonist** bir maddenin olması olası görülmektedir.

Beyinde en az iki tür BZ reseptörünün bulunduğunu ve bunların afinite sabitelerinin birbirine benzediği gösterilmiş ve bunlara **BZ_1 ve BZ_2 reseptörleri** adı verilmiştir. Diazepam ve flunitrazepam'ın bu iki reseptöre eşit afinite gösterdiği bulunmuştur. Triazolopiridazin türevleri (Cl 218, 872 maddesi gibi) ve bir β-karbolin türevi olan β–CCE; BZ_1'e, BZ_2'ye oranla daha fazla afinite gösterirler. Bu iki tür reseptörü taşıyan makromoleküllerin birbirine yakın cüssede oldukları (molekül ağırlığı 51–59 kilodalton arasında) saptanmıştır. Hipokampus ve serebral korteks'te BZ reseptörlerinin sırasıyla %60 ve %75'inin BZ_1 reseptörü olduğu bulunmuştur. Serebeller korteks de BZ_1 reseptörlerinden zengindir. N. caudatus, putamen ve serebellumun n. dentatus'unda ise BZ_2 reseptörleri çoğunluktadır. Nigrostriatal sistemde BZ_1'lerin postsinaptik, BZ_2'lerin ise presinaptik tarafta oldukları bildirilmiştir. Benzodiazepinlerin anksiyolitik (antikonflikt) ve antikonvülsan etkilerinin BZ_1 reseptörü aracılığı ile oluştuğu ileri sürülmüştür. Ancak, benzodiazepin reseptörlerine bağlanan, fakat antikonvülsan etki göstermediği halde antikonflikt etki gösteren kinolin türevleri son zamanlarda sentez edilmiştir. Bunlarla elde edilen sonuçlar, sadece antikonflikt etki ile ilgili ve GABA reseptöründen bağımsız bir BZ reseptörü alt–tipinin var olduğunu düşündürmektedir.

Klorür kanalları ve $GABA_A$ reseptörleri ile kenetlenmiş, yukarıda belirtilen santral benzodiazepin reseptörlerinden başka çeşitli hücrelerin **mitokondri dış membranı üzerinde yerleşmiş BZ reseptörleri** de vardır (bkz. 10. Baskı, s.828).

Beyin anksiyete (bunaltı) sistemi: Benzodiazepin reseptörlerinin bulunması ve bu reseptörlerin onların anksiyolitik etkisine aracılık ettiğinin anlaşılması $GABA_A$/BZ **reseptör kompleksi**nin anksiyete ve korku oluşmasına aracılık etmesi olasılığını düşündürmüştür. BZ reseptörlerinin hipotetik bir ligandının benzodiazepin benzeri anksiyolitik bir etki veya aksine anksiyojenik etki oluşturması mümkündür. Benzodiazepin reseptörünü etkileyen **ters agonist (inverse agonist)** β–CCE (β–karbolin–3–karboksilik asid etil esteri)'nin maymunlarda insanlardaki anksi-

* Reseptör terminolojisinde dansite, özgül aðýrlýk anlamýnda deðil, sýklýk anlamýnda kullanýlýr.

yeteye benzeyen bir durum meydana getirdiği gözlenmiştir; bu maddenin yakın benzeri olan FG7142 adlı bir beta–karbolin türevi ile gönüllü insanlarda ruhsal, otonomik ve somatik belirtileri ile tam bir anksiyete sendromu oluşturmak mümkün olmuştur. İlk maddenin beyinde doğal olarak bulunabileceğini düşündüren indirekt kanıtlar kabul görmemiştir. Benzodiazepin türevi bir ters agonist olan Ro 15–3505 maddesi de söz konusu sendromu oluşturmaktadır. Ayrıca $GABA_A$/BZ reseptör kompleksinde **pikrotoksinin bağlanma yerini** etkileyen pentilentetrazol'un subkonvülsif dozda i.v. injeksiyonu insanda anksiyete hali meydana getirir.

Deney hayvanlarında β–CCE'nin meydana getirdiği deneysel "anksiyete" halinin beta–blokörler, serotonin antagonistleri ve noradrenerjik (α_2) agonist klonidin ile hafifletildiği bulunmuştur. Bütün bu bulgulara dayanarak insanda beyinde anksiyete sisteminin moleküler düzeyde $GABA_A$ /BZ reseptör kompleksi ile yakın ilişki gösterdiği ve anksiyete sendomunun ortaya çıkmasına **serotonerjik ve noradrenerjik sistemler**in aracılık ettikleri ileri sürülmüştür. Özellikle panik şeklindeki anksiyetede serotonerjik nöronların aşırı–aktivitesinin rol oynadığı ileri sürülmüştür (Nutt ve George, 1989). Buna karşılık obsesif kompülsif bozuklukta serotonerjik sistemin hipoaktivitesinin rol oynayabileceğini düşündüren bulgular elde edilmiştir. Panik reaksiyonunda, SSS'deki noradrenerjik nöronların çoğunun toplandığı locus coeruleus'un hiperaktivitesinin rolü üzerinde durulmaktadır. Panik bozukluğu olan hastalarda izoproterenol ve noradrenalin gibi adrenerjik agonistlerin i.v. infüzyonu, sodyum laktat infüzyonu ve oral yüksek doz kafein panik epizodunu ortaya çıkarabilir.

Benzodiazepinlerin diğer nöromediyatörlerle etkileşmeleri: Benzodiazepinlerin beyinde GABA'dan başka serotonin ile de etkileştikleri sanılmaktadır. Bu ilaçların beyinde esas olarak serotonerjik nöron sistemini etkilemek suretiyle anksiyolitik etki yaptıkları, fakat bu etkinin hücre düzeyinde $GABA_A$ reseptör kompleksi aracılığı ile oluştuğunu gösteren deneysel kanıtlar elde edilmiştir. Bunlara dayanarak benzodiazepinlerin, **serotonerjik tonusu azalttıkları ileri sürülmüştür.**

Benzodiazepinler, ponsun tegmentumunda bulunan ve SSS'deki **noradrenerjik yolakların** kaynağını oluşturan **locus coeruleus**'u inhibe ederler. Bu yerin elektriksel stimülasyonu primatlarda anksiyete ve korku hali oluşturur (bkz. 54. Konu). Noradrenerjik sistemin inhibisyonunun benzodiazepinlerin anksiyolitik etkisine katkısının olması olasıdır.

Sıçanlarda akut benzodiazepin uygulanması GABA aracılığı ile striatumda **enkefalin** düzeyini düşürür; hipotalamusta ise GABA'dan bağımsız bir şekilde, sinir uçlarından enkefalin salıverilmesini azaltarak onun doku düzeyini yükseltir. Benzodiazepinlerin hipotalamus düzeyindeki etkilerine bağlı olarak oluşturdukları hiperfaji ve hiperdipsinin opiyat ve enkefalin antagonisti nalokson tarafından antagonize edilebildiği saptanmıştır. Bu madde benzodiazepinlerin anksiyolitik etkisini de biraz azaltabilir. Benzodiazepinler santral kolinerjik sistemi baskılayabilirler.

Monoaminerjik ve kolinerjik sistemlerin uyku ile ilişkisi ve ilaçlar tarafından etkilenmesi: SSS'nde serotonerjik, noradrenerjik, dopaminerjik ve kolinerjik sistemlerin uyanıklığın sürdürülmesi ve uyku oluşmasındaki rolü konusunda etraflı incelemeler yapılmışsa da bu konuda hala yeterli derecede aydınlatılamamış birçok nokta vardır.

Rostral raphe nöronları NREM uykusunun davranışsal ve elektriksel yönlerinin sürdürülmesinden, kaudal raphe nöronları ise REM uykusunun başlatılmasından sorumludur. REM ve NREM'i düzenleyen serotonerjik raphe sistemi ile locus coeruleus arasında karşılıklı innervasyon vardır. Beyindeki kolinerjik ve noradrenerjik nöron sistemlerinin bilinçlilik ve uyanıklık durumunun sürdürülmesindeki önemine genel anesteziklerin etki mekanizmaları bağlamında 55. Konuda değinilmiştir.

SSS'de kolinerjik etkinliğin artmasının REM uykusunu fasilite ettiği ve kortikal elektriksel etkinliği artırdığı genellikle kabul edilir. Antikolinerjik ilaçlar (skopolamin gibi) bunun aksini yaparlar ve REM'i inhibe ederler. Kolinerjik beyin mekanizmalarının REM'in sürdürülmesinden veya süresinden çok, başlatılmasında ve dolayısıyla siklik bir şekilde oluşturulmasında rol oynadıklarına inanılmaktadır. REM'in başlatılmasında rol oynayan önemli bir yapı, **ponstaki retiküler çekirdekler** (nuclei reticularis pontis oralis ve caudalis), diğer adıyla **medial magnoselüler pontin retiküler formasyon**dur. Bu çekirdekler beyin'in uyancında (arousal) önemli bir yeri olan **çıkıcı (asandan) retiküler aktive edici sistem**in önemli bir kaynağı olan mezensefalik retiküler formasyona yoğun şekilde eferent lifler gönderirler. Ponstaki çekirdeklerle birlikte onunla ilişkili adı geçen mezensefalik yapıya **pedunkulopontin çekirdekler** adı verilir. Bunlardan başlayan talamus ve kortekse giden kolinerjik aksonlar, ön beyindeki nucleus basalis'ten kortekse gelen kolinerjik yolaklarla birlikte bilinçlilik/uyanıklık durumunun sürdürülmesine katkıda bulunurlar (bkz. 54. ve 55. Konu). Pontin retiküler çekirdeklerin elektriksel stimülasyonu, deney hayvanlarında elektrokortikogramda senkronizasyona ve davranışsal uyku belirtilerine neden olur; elektrodun yerine göre bazen de aksine elektrokortikogramda aktivasyon yapar. Adıgeçen çekirdeklerin lezyonu ise ya REM'de azalmaya veya REM ve NREM'in birlikte artmasına neden olur.

Kedilerde uyku fizyolojisi konusunda bir çok incelemeleri olan Jouvet (1972) uyanıklık ve uyku olayları ile uyku dönemlerinin beyinde serotonerjik, katekolaminerjik ve kolinerjik sistemlerle ilişkili olduğunu gösteren çeşitli varsayımlar yapmıştır. Daha sonra başka araştırıcılar tarafından yapılan incelemeler bu varsayımların bir kısmının geçerli olmadığını göstermiştir. Raphe lezyonları veya

serotonerjik sinir uçlarında serotonin sentezini ve miktarını azaltan para–klorofenilalanin (PKFA) verilmesi suretiyle yapılan serotonerjik raphe sistemi blokajının başlangıçta uykusuzluk yaptığı konusunda tartışma yoktur, fakat bu akut bir etkidir ve serotonerjik hipoaktivitenin sürmesine karşın uyku bozuklukları zamanla düzelirler. Meydana gelen akut uykusuzluk noradrenalin ve dopamin sentez inhibitörleri ve dopamin reseptör blokörleri tarafından giderilebilir.

İnsanda ufak dozda PKFA'nın veya serotonin antagonisti metizerjidin REM uykusunu azalttığının ve serotoninin öncülü (prekürsörü) olan 5–HTF veya MAO inhibitörü ilaçlar gibi sinir uçlarında serotonin düzeyini artırıp sinapslarda serotonerjik aşırımı güçlendiren ilaç verilmesinin ise REM'i uzattığının saptanması, Jouvet'nin bu dönemin serotonin tarafından başlatıldığı şeklinde iddiasını destekler niteliktedir. Öte yandan katekolaminlerin REM ile olan ilişkisi çözümlenmemiştir. L. coeruleus'un tahrip edilmesinin REM'i ortadan kaldırdığı şeklindeki sonuçlar doğrulanmamıştır. REM'in sürdürülmesinin katekolaminerjik mekanizmalarla ilgili olması iddiası tartışmalıdır. Ancak locus ceruleus'un uykuda kas gevşemesi ile ilişkisi genellikle kabul edilmektedir. Dopaminerjik nöronların kortikal elektriksel etkinliğin ve özellikle davranışsal uyanıklığın artmasında rol oynadığı kabul edilmektedir; fakat insanda ve deney hayvanlarında dopaminerjik reseptörlerin ilaçlarla blokajı uyku süresini artırmaz. Dopaminerjik ve noradrenerjik nöronların REM uykusunu inhibe edebildiğini gösteren sonuçlar son zamanlarda bildirilmiştir.

Uyku fenomeni ile SSS'deki aminerjik mekanizmaların ilişkisi konusunda yukarıda belirtilen incelemelere değindikten sonra şurası da belirtilmelidir ki halen kullanılan hipnotik ilaçlardan pek çoğunun **gerek SSS'de ve gerekse periferde katekolaminerjik, serotonerjik veya kolinerjik mekanizmalar üzerinde özgül direkt bir etkinlikleri yoktur.**

Bu mekanizmalardan birinin o mekanizma için spesifik bir ilaç tarafından etkilenmesi sonucu akut olarak oluşabilecek hipnotik etki; mekanizmalar arasındaki homeostaz nedeniyle diğer mekanizmalarda adaptasyon meydana geldiği için uzun ömürlü olmamaktadır. Bu nedenle aminerjik beyin mekanizmalarını etkileme, yeni hipnotik ilaçlar geliştirme yönünden tercih edilen bir yaklaşım olarak görünmemektedir. Bu kuralın bir istisnası olan ve bu mekanizmalar üzerinden etki yapan ilaçlardan biri **L–triptofandır**; hipnotik olarak 5–10 g dozunda uygulanmıştır.

Bağımlılık ve tolerans oluşması ve kötüye kullanımın önlenmesi

Bütün hipnosedatif ilaçların psişik ve fiziksel bağımlılık oluşturma potansiyeli vardır. Bu ilaçlar diğer tür ilaçlara bağımlı olanlar tarafından da ilave ilaç olarak kullanılabilirler. Alkol + barbitürat suistimali ülkemizde barbitürat kontrolunun sıkılaştırılmasından (1980'lerin başlangıcından) önce görece sık idi. Morfin ve benzeri opioid ilaçlara bağımlı kişiler ilaç yokluğunda hipnotik ilaçları onların yerine kullanılabilirler.

Benzodiazepinlerin bağımlılık yapma potansiyeli ve kötüye kullanılma riski, genellikle barbitüratlarınkine ve barbitürat–benzeri hipnosedatiflerinkine göre daha düşüktür. Benzodiazepinlerin maymunlardaki kendi–verme (self–administration) testleri ile değerlendirilen pozitif pekiştiri yapma potansiyelleri de düşüktür (bkz. 65. Konu). Sözkonusu deneylerde maymunun kendine diazepam verme eğilimi, fizyolojik serum verme eğilimine göre pek yüksek bulunmamıştır; ilginç olarak maymuna daha önce bir süre alkol ve barbitürat verilirse onun diazepamı kendine injekte etme sıklığı artar.

Kötüye kullanılma suretiyle başlayan bağımlılık yanında hekim tavsiyesiyle hipnotik ilaç alınması sonucu da zamanla bağımlılık, özellikle fiziksel bağımlılık gelişebilir. İngiltere'de yapılan bir incelemede hekim gözetimi altında, çoğu nitrazepam olmak üzere, hipnotik ilaç kullanan bir grup denekte bir yıllık uygulama sonunda %32 oranında fiziksel bağımlılık oluştuğu saptanmıştır. Fiziksel bağımlılık bu ilaçların bir süre devamlı kullanılması sonucu, hastanın isteği ve beklentileri dışında ister istemez gelişen bir biyolojik durumdur. Hipnosedatif ilaçların hepsi için geçerli olan barbitürat tipi bağımlılığın niteliklerine 15. Konuda değinilmiştir.

Hipnotik kullanılması sırasında, ilacın türüne göre az veya çok **tolerans** gelişir. Tolerans derecesi ile fiziksel bağımlılığın derinliği genellikle orantılıdır. Devamlı kullanılan barbitüratlar birden kesildiği zaman klinik bakımdan belirgin bir yoksunluk sendromu halinin genellikle günde 400 mg'ın üstünde barbitürat alanlarda oluştuğu bildirilmiştir. İlacın, yüksek dozda kullanan hastalarda (eğer daha önce bağımlılık oluşmamış ise) bağımlılık yapma olasılığı, onu terapötik dozda kullananlardakine göre çok fazladır.

Uyku ilaçlarına karşı tolerans, **biyokimyasal ve/veya farmakodinamik** niteliktedir. Benzodiazepinler dışında kalanlar, karaciğer mikrozomal enzimlerini genellikle belirgin şekilde indüklerler ve kendi metabolizmalarını artırırlar. Benzodiazepinlere karşı gelişen tolerans esas olarak sadece farmakodinamik niteliktedir ve bunun derecesinin barbitüratlara karşı olanınkinden daha düşük olduğu sanılmaktadır. Hipnosedatif ilaçlara karşı gelişen tolerans kısmi tiptedir. İlacın sedatif ve hipnotik etkilerine karşı tolerans geliştiği halde, aşırı dozda yaptığı motor bozukluklara (ataksi ve dizartri gibi), bellek ve algılama bozuklukları ile bunlara bağlı konfüzyona ve kognitif bozukluklara karşı pek tolerans gelişmez. Bu belirtiler bağımlılarda daima vardır ve gerek kendileri ve gerekse çevreleri için sorun oluşturur.

İyatrojenik nitelikteki **hipnosedatif ilaç bağımlılığının önlenmesi için** hekimin bu ilaçları **hastaya yazarken**

bazı noktalara dikkat etmesi gerekir. Hipnosedatif ilaç kötüye kullanımı, diğer kötüye kullanım türlerinde olduğu gibi emosyonel instabilite ve kişilik bozukluğu gösterenlerde görece sık görüldüğünden hekim bu nitelikleri gösteren hastalara hastane dışında ilaç yazarken özellikle dikkatli olmalıdır. Sedatif ilaç, günlük çalışmasını ve çevresi ile ilişkilerini sürdüremeyecek derecede huzursuz hastaların tedavisinde kullanılmalıdır; fakat günlük yaşamın olağan huzursuzluklarına karşı kullanılmamalı ve bu durumlarda kişiye ilaç dışındaki önlemlerle sıkıntılarından kurtulması öğretilmelidir. Aynı tutum bu ilaçların hipnotik olarak kullanılması halinde de geçerlidir. Sedatif veya hipnotik ilaç kullanması gerektiğine hükmedilen hastalarda ilaç etkin olan en küçük dozda ve yeterli sonuç veren en kısa süre için kullanılmalıdır. Yeterli sonuç değerlendirilirken, kriter sınırı düşük tutulmalıdır. Genel bir kural olarak, bir haftadan daha uzun süre hipnotik kullanılmasının yarardan çok zarar oluşturduğu söylenebilir.

Hipnosedatiflerin çoğu (barbitüratların ve benzodiazepinlerin büyük bir kısmı, kinazolinler, etinamat ve etklorvinol gibi) **uluslararası ve ulusal** kontrola tabi ilaçlardır. Türkiye'de özel **yeşil reçeteye** yazılmaları gerekir (bkz. 15. Konu). Flunitrazepam kırmızı reçeteye yazılır. Bağımlılık yapma ve kötüye kullanım potansiyeli olmayan veya çok az olan aldehid türevi ve antihistaminik nitelikteki hipnosedatifler kontrol–dışıdır.

SINIFLANDIRMA

Hipnosedatif ilaçlar, kimyasal yapılarına göre: (i) Benzodiazepinler ve benzodiazepinlerin yakın benzerleri ve (ii) Barbitüratlar ve diğerleri olarak iki grupta sunulmuşlardır.

1. Benzodiazepinler

1,4–Benzodiazepin türevidirler; moleküllerinde heterosiklik halka içinde azot atomları 1 ve 4 numaralı yerlerde bulunur. Son zamanlarda azot atomunu 1 ve 5 veya 3 ve 4 numaralı yerlerde içeren türevleri olan, sırasıyla klobazam ve tofizopam adı verilen bileşikler sentez edilmiştir; bunların sedatif etki göstermeksizin anksiyolitik etki oluşturdukları iddia edilmiştir. Benzodiazepinler günümüzde dünyada en fazla kullanılan ilaç gruplarından biridir. Ancak, 1986'dan itibaren Türkiye'de benzodiazepin kontrol rejiminin sıkılaştırılması ile kullanımları önemli ölçüde azalmıştır.

Aşağıdaki genel **üstünlükleri** nedeniyle hipnotik, sedatif ve anksiyolitik ilaçlar olarak 1960 yılında ilk kez pazarlanmalarından itibaren giderek, barbitüratların ve diğer hipnosedatif ilaçların yerini almışlardır: (i) Terapötik indeksleri yüksektir yani terapötik dozları ile ciddi yan tesirler oluşturan dozları arasındaki aralık fazla geniştir. (ii) Bu nedenle akut zehirlenme halinde eğer tek başlarına alınmışlarsa (örneğin alkol ve diğer depresanlarla birlikte alınmamışlarsa) ölüme neden olmaları nadir görülen bir durumdur. (iii) Karaciğerde oksidatif enzimleri pek indüklemezler ve diğer ilaçlarla bu bakımdan etkileşme olasılıkları barbitüratlara ve diğer bazı hipnosetatiflere göre düşüktür. (iv) Anksiyolitik etkilerini; görece fakat mutlak olarak değil selektif bir biçimde (yani belirgin bir sedasyonla birlikte olmaksızın) yapma olasılıkları vardır. (v) Üyelerinin çoğunun psişik bağımlılık oluşturma potansiyelleri, barbitüratlarınkine kıyasla daha düşüktür.

Halen tıpta kullanılan benzodiazepinler arasında kullanılış yerine ilişkin farklar, esas itibariyle **farmakokinetik özellikleri arasındaki fark**tan ileri gelir.

Benzodiazepinlerin etki sürelerine göre sınıflandırılması: Bu grup ilaçlar etki sürelerine göre **üç gruba ayrılırlar:**

(i) Uzun etki süreli benzodiazepinler: Diazepam, klordiazepoksid, klorazepat, prazepam, medazepam, flurazepam ve nitrazepam'dır. Son ikisi hipnotik olarak, diğerleri ise anksiyolitik olarak kullanılır. İçlerinde en fazla kullanılanı diazepamdır.

(ii) Orta etki süreli benzodiazepinler: Bunlar oksazepam, alprazolam, lorazepam, temazepam ve loprazolam'dır. İlk ikisi anksiyolitik olarak, diğerleri ise hipnotik olarak kullanılırlar. Flunitrazepam yan tesirleri nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

(iii) Kısa etkili süreli benzodiazepinler: Bunlar midazolam ve triazolamdır. Hipnotik olarak veya preanestezik medikasyon için kullanılırlar; midazolam genel anestezi indüksiyonu yapmak içinde kullanılmaktadır. (bkz. 55. Konu). Etkilerinin kısa sürmesi esas olarak belirgin derecede redistribüsyon göstermelerine ve biraz da eliminasyon yarılanma ömürlerinin kısa oluşuna bağlıdır.

Benzodiazepin reseptörlerini etkileyen maddelerin sınıflandırılması: Santral benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak etkinlik gösteren maddelerin farmakolojik etkilerinin niteliğine göre **üç türü** ayırt edilir: (i) **BZ reseptör agonistleri:** Bunların örneği anksiyolitik ve hipnotik etki yapan benzodiazepinler ve zopiklon'dur. (ii) **Ters (inverse) agonistler:** Bunlar BZ reseptörünü aktive eden, fakat benzodiazepinlere zıt yönde agonist etkileri (konvülsan, prokonvülsan ve anksiyojenik etki gibi) oluşturan agonistlerdir. Bu agonistlerin yaptığı reseptör aktivasyonununun, GABA'nın klorür kanallarını açmasını engellediği sanılmaktadır. BZ reseptörünün endojen agonist ligandının bu gruptan bir madde olabileceğine inanılmaktadır; yaşamın sürdürülmesi için insanda bir miktar anksiyete bulunmasının gerekli olduğu düşünülürse bu görüş mantığa aykırı sayılmaz. Ters agonistlerin örnekleri konvülsan etki yapan bazı **β–karbolin–3–karboksilat esterleri** (β–CCM ve β–CCE gibi), diğer bir β–karbolin türevi olan FG 7142 ve bir benzodiazepin türevi olan Ro 15–3503'tir. (iii) **BZ reseptör antagonistleri:** Bunlar agonistlerin etkisini antagonize eden maddelerdir. Gerek agonistlerin ve gerekse ters agonistlerin etkisini ortadan kaldırırlar. En fazla incelenen örneği, flumazenil'dir.

TABLO 59.1.

Bazı benzodiazepinlerin biyotransformasyon yolakları ve ana (majör) metabolitleri

Diazepam →	Desmetildiazepam[1] →	Oksazepam →	Glüküronat şeklinde
→	Temazepam →	Oksazepam →	İdrarla atılır
Klordiazepoksid →	Desmetilklordiazepoksid →	Demoksepam ↓	
		Desmetildiazepam[2] →	Glüküronat şeklinde idrarla atılır.
Klorazepat →	Desmetildiazepam[1] →	Oksazepam →	Glüküronat şeklinde idrarla atılır
Prazepam →	Desmetildiazepam[1] →	Oksazepam →	Glüküronat şeklinde idrarla atılır
Klobazam →	Desmetilklobazam →		Glüküronat şeklinde idrarla atılır
Oksazepam, alprazolam, triazolam, midazolam ve lorazepam[3] →			Glüküronat şeklinde idrarla atılır
Flurazepam →	N–Desalkilflurazepam[3] →		Glüküronat şeklinde idrarla atılır

[1] Nordazepam diye de adlandırılır.

[2] Diğer ilaçlardan oluşan desmetildiazepam gibi önce oksazepama dönüştükten sonra glüküronatlanır. Yer darlığı nedeniyle bu basamak burada gösterilmemiştir.

[3] Karaciğerde önce α–hidroksi veya 3-hidroksi metabolitlerine dönüştürüldükten sonra glüküronatlanırlar.

Farmakokinetik özellikleri

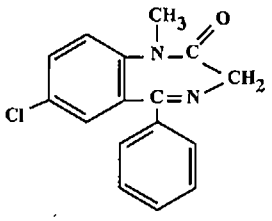
Uzun etki süreli benzodiazepinler genellikle karaciğerde aktif metabolitlere dönüşürler. Bunların çoğunun (diazepam, klorazepat, prazepam ve kısmen kloradiazepoksid gibi) ortak aktif metaboliti, karaciğerde N–dealkilasyon olayı ile mikrozomal enzimler tarafından oluşturulan **desmetildiazepam**'dır. Farmakolojik etkiden sorumlu olan hem ana bileşik ve hem de bu aktif metabolittir. Ana bileşiğin aktif metabolite dönüşmesinin yarılanma ömrü, genellikle aktif metabolitin eliminasyon yarılanma ömründen daha kısadır. Örneğin diazepamın desmetildiazepama dönüşümünün yarılanma ömrü 32–33 saat, anılan metabolitin eliminasyon yarılanma ömrü ise 50–90 saattir. Prazepam ve klorazepatın bu metabolite dönüşümünün yarılanma ömrü 1–2 saat kadardır. Uzun etki süreli benzodiazepinler tek doz halinde verilirse meydana gelen etkinin süresi genellikle uzun olmaz. Bu durumda ilacın plazma düzeyi, doruk bölgesinde genellikle kısa bir süre için MEK (minimum etkin konsantrasyon) düzeyinin üstüne çıkar. Fakat aynı doz bir süre günde bir veya daha sık uygulanırsa, doz intervali eliminasyon yarılanma ömrüne göre çok kısa olduğu için ilaç ve metaboliti vücutta birikir. Plazmadaki konsantrasyon, kararlı–duruma erişene kadar yükselir (bkz. 7. Konu) ve böylece devamlı olarak veya her gün uzunca bir süre MEK'in üstüne çıkabilir. Bu nedenle uzun etki süreli benzodiazepinlerin tam belirgin etkileri **en az 5–14 günlük bir tedavi**den sonra ortaya çıkar. Bu durum sadece hipnotik etki istenilen, fakat gündüz vakti sedasyon istenilmeyen indikasyonlarda sakınca oluşturur. Eğer ilaç anksiyolitik veya antikonvülsan etki için kullanılıyorsa bu, istenilen bir durumdur.

Çeşitli uzun etkili benzodiazepinlerin desmetil metabolitleri karaciğerde glüküronik asid ile konjüge edilerek (Tablo 59.1) böbreklerden itrah edilir. Oksazepam ve lorazepam gibi orta etki süreli ilaçlar, bir ara metabolite dönüşmeden doğrudan doğruya konjügasyona uğrayarak inaktive edilirler; bu gruptan temazepam kısmen doğrudan doğruya ve kısmen de oksazepam'a değiştikten sonra konjüge edilir. Orta süreli diger benzodiazepinlerden nitrazepam ve klonazepam nitro grubunun amino grubuna indirgenmesi ve onun asetilasyonu suretiyle, bromazepam ise halka açılması suretiyle inaktive edilirler. Nitrazepamın fluorlu N–metil türevi olan orta etki süreli flunitrazepam, desmetilasyon ve sonra hidroksilasyona uğrayarak glüküronatla konjüge edilir. Triazolobenzodiazepinler olan alprazolam ve triazolam, 7α–hidroksilasyonla pratik olarak inaktif sayılan metabolitlere dönüştürülürler.

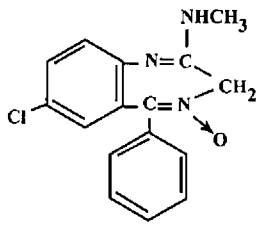
En fazla lipofilik benzodiazepinler olan diazepam ile, hipnotik olarak kullanılan nitrazepam ve lorazepam, mide–barsak kanalından çabuk absorbe edilir ve etkileri oldukça çabuk başlar. Desmetildiazepam'a dönüşen iki ön–ilaçtan klorazepatın etkisi çabuk başladığı halde, prazepamınki geç başlar. Klorazepat midenin asid ortamında desmetildiazepam'a hidroliz edilir ve büyük kısmı o şekilde absorbe edilir; antasid ilaçlarla birlikte alındığında bu ilacın absorpsiyonu ve dolayısıyla etkinliği azalır. Oksazepam görece hidrofilik olan bir benzodiazepin örneğidir;

oral alındığında etkisi lipofilik olanlarınkine göre geç başlar.

Kısa etki süreli benzodiazepinler, moleküllerinde ya 3–hidroksi grubu içerirler veya karaciğerde hızlı bir şekilde α–hidroksi metabolitlerine dönüştürülürler. Bu nedenle karaciğerde hızlı bir şekilde glüküronik asidle konjüge edilip etkisiz hale getirilirler ve bu şekilde böbreklerden itrah edilirler. Ayrıca fazla lipofiliktirler. Teorik olarak hipnotik şeklinde kullanılmaya uygundurlar.



Diazepam



Klordiazepoksid

Benzodiazepinlerin **eliminasyon yarılanma ömürleri** bireyler arasında geniş ölçüde değişkenlik gösterir. Bunun nedeni kişilerin, biyotransformasyon kapasiteleri ve ilaç dağılım hacimleri bakımından fark göstermeleridir. Değişkenlikte rol oynayan diğer bir faktör yaştır. Diazepam ve klordiazepoksid'in yarılanma ömrünün, 60 yaşından yukarı olanlarda 30 yaşından aşağı olanlara göre 3–6 kez daha uzun olduğu saptanmıştır (Wilkinson, 1978). Bu nedenle benzodiazepinlerin yaşlılarda olağan erişkin dozunun 1/2 veya 1/3'üne eşit bir dozda kullanılması tavsiye edilir.

Sirozlu hastalarda diazepam ve klordiazepoksidin yarılanma ömrünün 2–3 kat uzadığı saptanmıştır. Akut viral hepatitli hastalarda biraz daha küçük bir oranda uzama olur. Her iki hastalık da oksazepam ve lorazepam gibi orta etki süreli iki ilacın eliminasyon yarılanma ömründe belirgin bir değişme yapmaz. Yaşlı hastalarda ve belirgin karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, vücutta aktif metabolite dönüşmesi gerekmeyen ve direkt olarak glükürönatlanma suretiyle inaktive edilen oksazepamın ve lorazepamın tercih edilmesi tavsiye edilir. Bu durumda diğer ilaçlar mutad dozdan daha ufak dozlarda ve doz aralığını uzatmak suretiyle kullanılabilirler.

Simetidin, oral kontraseptifler ve daha düşük derecede olmak üzere alkol, izoniazid ve fenitoin benzodiazepinlerin N–dealkilasyon ve 3–hidroksilasyon olayları ile oksidlenmelerini inhibe ederler.

Farmakolojik etkileri

Benzodiazepinler farmakolojik etkileri bakımından birbirine benzerler. Terapötik açıdan en önemli etkileri, daha önceki bölümlerde mekanizması ve özellikleri belirtilen **anksiyolitik** etkidir. Anksiyolitik etkiyi, diğer hipnosedatif ilaçlardan farklı olarak genellikle belirgin bir **sedatif etki göstermeyen dozlarda** oluştururlar. Ancak, doza–bağımlı olarak, yüksek dozda belirgin sedasyon da yaparlar. Daha yüksek dozda **hipnotik etki de** yaparlar; SSS'ne hızlı bir şekilde giren ve fazla lipofilik olan nitrazepam, flurazepam, triazolam ve hatta diazepam bu amaçla kullanılırlar. **Motor koordinasyonu** yüksek dozda bozarlar. **Psikomotor reaksiyon hızını** azaltırlar. Anterograd **bellek**, anımsama ve **zihinsel işlemler** gibi kognitif işlevleri doza–bağımlı bir şekilde bozarlar. Bu etkilerin çoğuna karşı başta sedasyon olmak üzere uzun süre kullanıldıklarında kısmi tolerans gelişir. Anksiyolitik etkilerine karşı tolerans gelişmez. Benzodiazepinler **antikonvülsan** etkinlik de gösterirler. Klonazepam, midazolam, nitrazepam, triazolam, bromazepam ve nordazepam; diğer benzodiazepinlere göre daha selektif antikonvulsan etki yaparlar. Santral etkileri ile **çizgili kasların tonusunu**, özellikle rijidite varsa azaltırlar. Bu etki, genellikle sedasyon yapan dozlarda ortaya çıkar; ancak klonazepam sedatif–olmayan dozlarda da çizgili kas gevşemesi yapar.

Benzodiazepinler, alkol ve diğer SSS depresanı bir ilaçla birlikte alınmaları durumu dışında, hipnosedatif ilaçlar içinde **terapötik indeksi** (güvenlilik indeksi) en yüksek olan ilaçlardır; fakat alkol ve benzeri ilaçlarla birlikte alınırlarsa görece kolay bir şekilde akut intoksikasyon ve koma oluşturabilirler. Teratojenik etki potansiyeli nedeniyle gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdırlar.

Benzodiazepinlerin farmakolojik etki profili, barbitüratlar (fenobarbital), diğer hipnosedatifler (meprobamat) ve nöroleptik ilaçlar (fenotiazinler)'inki ile karşılaştırmalı olarak Tablo 59.3'te gösterilmiştir.

ANKSİYOLİTİK VE SEDATİF OLARAK KULLANILAN BENZODİAZEPİNLER

Bunlardan halen Türkiye'de müstahzarları bulunanlar diazepam, klordiazepoksid, lorazepam ve alprazolamdır.

Diazepam

Giriş kısmında değinildiği gibi, Türkiye'de kullanımı kısıtlı olan benzodiazepin sınıfı ilaçlar arasında en fazla kullanılanıdır. Bu nedenle kullanılışına burada görece ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Anksiyolitik ve santral kas gevşetici etkisine ilave olarak belirgin antikonvülsan etki gösterir. Sonuncu etki yönünden benzodiazepinler arasında en güçlü olan ilaçtır. 5 mg'lık bir dozu anksiyolitik etki bakımından 10 mg klordiazepoksid, oksazepam veya medazepam ile eşdeğerdir. Tek dozunun etki süresi kısadır (4 saat); bu duruma göre tek doz diazepamın etkisi klordiazepoksidinkinden kısa, fakat oksazepamınkinden uzundur. tekrarlanan dozlar halinde verilirse kısmen, daha uzun etki süreli aktif metabolitinin birikmesi nedeniyle her bir dozun etkisi süresi uzar. Anksiyeteli olgularda klordiazepoksid'e göre daha fazla iyileşme yaptığı ve uykuyu daha fazla düzelttiği saptan-

TABLO 59.2

Çeşitli benzodiazepinlerin (BZ) etki sürelerine göre sınıflandırılması ve bazı bireysel özellikleri[1]

Benzodiazepinler	Ana kullanılış amacı[2]	Yaklaşık doz eşdeğeri (mg)	G.İ. absorpsiyon hızları	Aktif metabolit üzerinden etki	Eliminasyon yarılanma ömrü	Diğer özellikler
I. Uzun etkililer						
Diazepam	Ank, Ak	5	Hızlı	+	2–4 gün	En hızlı absorbe edilen BZ
Flurazepam	Hpn	15	Ortayla hızlı arası	+	2–3 gün	30 mg dozda gündüz rezidüel etki kalır
Halazepam	Ank	20	Ortayla hızlı arası	+	2–4 gün	—
Klonazepam	Ak	1	Orta	+	2–3 gün	Antikonvülsan olarak kullanılır
Klorazepat	Ank, Hpn	7.5	Hızlı	+	2–4 gün	Anksiyeteli uyku–suzlukta yararlı
Klordiazepoksid	Ank	10	Orta	+	2–4 gün	—
Prazepam	Ank	10	Yavaş	+	2–4 gün	—
II. Orta etki süreliler						
Alprazolam	Ank, Ad	0,5	Orta	0	14 saat	Antidepresan etkili BZ'dir.
Lorazepam	Ank	1	Orta	0	10–20 saat	Diğerlerinden fazla amnezi yapar
Nitrazepam	Hpn	5	Hızlı	0	18–30 saat	—
Oksazepam	Ank	15	Yavaş	0	8–12 saat	—
Temazepam	Hpn	15	Yavaşla orta arası	0	10–20 saat	—
III. Kısa etkililer						
Midazolam	Hpn, Ans	7.5–15	Orta	0	2–3 saat	—
Triazolam	Hpn	0,25	Orta	0	2–5 saat	Belirgin amnezi yapar, fiziksel bağımlılık yapma eğilimi yüksektir.

1. Gilin ve Byerev, 1990'dan yararlanarak hazırlanmıştır. 2. Ad: antidepresan, Ak: antikonvülsan, Ank: anksiyolitik, Ans: anestezi indüksiyonu, Hpn: Hipnotik. Diazepam, klordiazepoksid ve klonazepam santral kas gevşetici olarak da kullanılır.

mıştır; fakat toplam yan tesir insidensi klordiazepokside göre daha fazla bulunmuştur.

Mide–barsak kanalından hızlı absorbe edildiği için etkisi çabuk başlar. Absorpsiyonu yaklaşık %75 oranında olur. Karaciğerde kısmen demetilasyona uğrar ve etkin bir metabolit olan **desmetildiazepam'a** dönüşür. Eliminasyonu yavaştır. Hergün olağan dozda devamlı alındığında kan düzeyi bir haftada kararlı duruma erişir, etkisi bu süre içinde giderek artar ve sonunda maksimum dereceye çıkar.

Anksiyolitik olarak ağızdan günde iki kez 2–10 mg dozunda verilir. Gece yatarken 4–10 mg tek doz halinde de alınabilir. Altmış yaşından yukarı olan veya diğer bir SSS depresanı ilaç alan hastada 2 mg dozunda günde 1 veya 2 kez verilir; doz alınan yanıta ve hastanın dayancına göre giderek artırılabilir. Çocuklarda günlük doz 0.12–0.8 mg/kg'dır; 3 veya 4 kezde verilir. Diazepam, hastada uykusuzlukla birlikte gündüz anksiyete varsa hipnotik olarak da kullanılabilir. Hipnotik olarak günde bir kez yatma saatine yakın erişkinlere 5-15 mg verilir. Anksiyolitik veya hipnotik olarak uzun süre kullanılması tavsiye edilmez. Ağır akut anksiyete ve akut panik atakların tedavisinde yavaş i.v. injeksiyonla 10 mg verilebilir ve gerekirse en az 4 saat geçtikten sonra tekrarlanabilir.

Diazepam anksiyolitik ve sedatif etkisi ve amnezi yapması nedeniyle cerrahide anesteziden önce premedikasyon için kullanılır (bkz. 55. Konu). Küçük cerrahi girişimlerden (dişle ilgili olanlar dahil) ve endoskopi gibi tıbbi işlemlerden önce bilinç kaybı olmaksızın sedasyon yapmak için işlemden 1-2 saat önce erişkinlerde ağızdan 5-10 mg verilebilir (BNF62, 2011). Bu işleme "bilinçli sedasyon" denilir. Yaşlılarda veya düşkün hastalarda doz yarıya indirilir. Sözü edilen uygulamalar sırasında hastane ortamında yavaş i.v. injeksiyonla işlemden veya girişimden hemen önce verilebilir. Diazepam özellikle injeksiyonla verilişte bazen solunum depresyonu yapabilir. Bu nedenle injeksiyonla veriliş için el altında solunum desteği olanağı ve benzodiazepin antagonisti flumazenil ampulleri bulunmalıdır. Çocuklarda söz konusu girişim veya işlemleri bir sedatif "şemsiyesi" veya "örtüsü" ("cover") altında yapma yaklaşımı tavsiye edilmez; etkisine ve etkinin zamanlama-

sına güvenilemez ve çocuklarda paradoksik etki (eksitasyon gibi) yapabilir. Cerrahi girişim için lokal anestezi yapılacak hastalarda da sakinleştirmek için anskiyolitik dozda diazepam verilebilir.

Diazepamin çizgili kas gevşetici ilaç olarak kas spazmı ve spastisite durumlarında kullanılmasına 58. Konuda değinilmiştir.

Parenteral uygulanması **i.v. olarak yapılır.** İntramüsküler uygulandığında kısmen ve fazla değişken bir oranda absorbe edildiğinden bu yoldan kullanılmaz. İnjeksiyonuna konvülsiyon, akut çizgili kas spazmı, akatisia, şiddetli anksiyete, panik atak ve tetanoz gibi durumlarda başvurulur. Endoskopik incelemelerde ve kardiyoversiyonda hastayı sakinleştirmek için de i.v. yoldan uygulanabilir. Bu durumlarda 5–10 mg dozunda verilir; gerekirse 3–4 saat sonra tekrarlanır. Çocuklarda bir kezlik i.v. dozu 0.04–0.20 mg/kg'dır. Tetanozda yukarıda belirtilen doz düzeyinin üstünde kullanılabilir. Status epileptikusta ve bebeklerde febril konvülsiyonda diazepam uygulanmasına 72. Konuda değinilmiştir. Alkol yoksunluk sendromunda 5–20 mg dozunda i.v. injekte edilir; gerekirse 3–4 saat sonra 5–10 mg daha ağızdan verilir. Diazepamın intravenöz injeksiyonu için %0.5'ten fazla konsantre olmayan emülsiyon şeklindeki solüsyonu kullanılmalı ve injeksiyon dakikada en fazla 5 mg ilaç verilecek şekilde yavaş olarak yapılmalıdır. Ven çeperini tahriş edebilir; lokal ağrı ve tromboflebit yapar. Ufak venlere injekte edilmemelidir. Suda az çözündüğünden organik solventler katılarak yapılmış solüsyonu kullanılmamalıdır, venlerin çeperini daha fazla tahriş eder. İnjeksiyonluk emülsiyon şeklindeki solüsyonu başka bir sıvıya katılmamalı veya başka bir sıvı ile karıştırılmamalıdır.

Akut ağır anksiyete ve ajitasyon durumlarında parenteral veriliş yerine 10 mg'lık süpozituvarı veya ml'de 2 veya 4 mg ilaç içeren rektal solüsyonu 10 mg'a kadar kulanılabilir (bu rektal preparatar Türkiye'de bulunmaz). Bu yoldan verildiğinde etkisi, ağızdan verilişe göre daha erken başlar.

En sık görülen **yan tesirleri** uyuşukluk ve sarhoşluk duyumsamadır. Bellek zayıflaması, amnezi ve bazen görme bulanıklığı, başağrısı, dizartri, ataksi, konstipasyon ve hipotansiyon meydana getirdiği bildirilmiştir. Bazı hastalarda iştahı artırır ve kilo almaya neden olabilir. Yaşlılarda daha sık olmak üzere konfüzyon hali oluşturabilir. Nadiren paradoksik eksitasyon, agresif davranış ve hallüsinasyona neden olabilir. Kemik iliğini deprese edebilir.

Bağımlılık yapabilir. 22 haftaya kadar olan bir süre zarfında günde ağızdan 15–40 mg diazepam verilen hastalar üzerinde yapılan bir incelemede (Rickels ve diğ., 1983) diazepamın anksiyolitik etkisine tolerans gelişmediği bulunmuştur. Sekiz aydan kısa bir süre diazepam alanların %5'inde fiziksel bağımlılık oluşmuş ve ilaç kesildiği zaman yoksunluk sendromu ortaya çıkmıştır. Sekiz aydan uzun bir süre devamlı diazepam verilenlerde fiziksel bağımlılık gelişenlerin oranı %43'e çıkmıştır. Diazepam yoksunluk sendromunun belirtileri tremor, anksiyete, uyku bozukluğu. huzursuzluk, bol terleme, iştah azalması, bulantı ve daha seyrek olarak kusmadır. Olguların büyük bir kısmında algılama bozukluğu olur; yüksek sese, gürültüye ve fazla ışığa dayançsızlık gösterirler. Bazı olgularda depersonalizasyon oluşur. Belirtiler ilaç kesildikten 3–7 gün sonra maksimum dereceye erişir; 2–4 haftada geçer. Yoksunluk sendromunun önlenmesi için uzun süre devamlı diazepam alanlarda ilaç, 1–2 hafta içinde günlük dozu giderek azaltarak kesilmeli, birden kesilmemelidir. Bu işleme **doz yamuklaması** ("tapering") denilir.

Benzodiazepinlerin kullanılış sıklığına oranla bağımlılık insidensi düşüktür. Bir istatistiğe göre A.B.D., İngiltere ve Almanya'da benzodiazepin bağımlılığı insidensi "5.6–10.7/milyon hasta–ay" olarak bulunmuştur (Rickels, 1981).

Gebeliğin ilk üç ayında diazepam, klordiazepoksid veya oksazepam kullanan kadınlardan doğan bebeklerde yarık dudak ve yarık damak oluştuğu görülmüştür. Bunun ilaçla ilişkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır. Ancak, deney hayvanlarında benzodiazepinlerin insandaki dozlarının 50–100 katı dozlarda kaburga anomalisi yaptığı görülmüştür. Bu nedenle gebeliğin ilk üç ayında diazepam veya başka bir benzodiazepin alınması tavsiye edilmez. Doğumdan önceki son 15 saat içinde 30 mg veya daha fazla i.v. diazepam verilmesi, yenidoğanda depresyon, apne ve hipotermi oluşturabilir, meme emmeyi inhibe edebilir. Diazepam ve diğer benzodiazepinler süte geçerler. Günde 10 mg'ın üstünde diazepam alan annelerin emzirdiği bebeklerde depresyon belirtileri oluşabilir.

300–400 mg gibi, günlük ortalama tedavi dozunun 30–40 katı miktarda diazepamı intihar amacıyla alan kimselerde koma gelişmediği, sadece uyuklama ve ataksi hali olduğu ve bu belirtilerin 8 saat içinde kaybolduğu bildirilmiştir.

Diazepam'ın N–desmetil türevi ve metaboliti olan **nordazepam**, ilaç olarak bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Ağızdan günde 1 kez 5–15 mg dozunda anksiyolitik olarak kullanılır.

Klordiazepoksid: Benzodiazepin türevi anksiyolitik ilaçlar arasında en eskisi ve dizepamdan sonra en fazla denenmiş olanıdır. Antikonvülsan etkisi zayıftır ve konvülsiyonlu durumların tedavisi için kullanılması tavsiye edilmez. Anksiyolitik etkisi en uzun olan benzodiazepin türevidir; tek dozunun etkisi altı saat kadar devam eder. Farmakokinetik ve diğer farmakolojik özellikleri bakımından diazepama benzer.

Erişkinlerde anksiyolitik olarak veya çizgili kas gevşetici etkisi için ağızdan günde 15–100 mg dozunda verilir; bu doz bölünerek 3 kezde verilir veya gece yatarken tek doz halinde uygulanır. Günlük dozun 1/3'ü öğleyin ve

2/3'ü gece yatarken verilebilir. Çocuklarda günlük doz 0.5 mg/kg'dır ve bölünmüş olarak uygulanır. Altı yaşından küçük çocuklarda dozu belirlenmemiştir. Alkol yoksunluk sendromunda 50–100 mg dozunda günde 2 kez i.v. injekte edilebilir; injeksiyon yavaş (en az 1–2 dakikada) yapılmalıdır. Yan tesirleri diazepaminkilere benzer.

Lorazepam: Oksazepamın klorlu türevidir. Anksiyolitik ve hipnotik olarak kullanılan bir benzodiazepindir; ayrıca status epileptikus tedavisinde kullanılabilir (bkz. 68. Konu). Mide–barsak kanalından hızlı ve iyi absorbe edilir. Anksiyolitik olarak ağızdan günde 2–3 kez 1–2 mg verilir; günlük doz 10 mg'a kadar artırılabilir. Hipnotik olarak yatarken 2–4 mg'lık tek doz verilir. Antidepresanlarla tedaviye yanıt vermeyen **agorafobili** veya onsuz **panik bozukluklarının** tedavisinde günde 3-5 mg dozunda verilir (alternatifi klonazepamdır). Yoğun bakım birimlerinde, bolus (i.v.) injeksiyonla sürekli sedasyon için 4–6 saatte bir 4 mg dozunda verilebilir.

Oksazepam: Anksiyolitik olarak kullanılan benzodiazepinlerin en kısa süreli olanlarından biridir. Farmakokinetik özelliklerine yukarıda değinilmiştir. Absorpsiyonu yavaş olduğu için hipnotik olarak kullanılması tavsiye edilmez. Antikonvülsün etkinlik gösterdiği deney hayvanlarında saptanmıştır. İnsanda psikomotor epilepsiye karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Sadece ağızdan kullanılır. Günlük dozu erişkinlerde 30–120 mg'dır; 3–4 kezde verilir. Yaşlılarda başlangıçta günde 3 kez 10 mg dozunda verilir; alınan yanıta ve hastanın dayancına göre doz giderek artırılabilir. On iki yaşından küçük çocuklarda dozu belirlenmemiştir. Altı yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır.

Medazepam: Bir ön–ilaçtır; vücutta önce diazepama ve sonra desmetildiazepam ile oksazepama dönüştürülür. Anksiyolitik olarak günde 3–4 kez 5–10 mg dozunda ağızdan kullanılır.

Klorazepat: Ağız yolundan alındığında midede hidroliz sonucu desmetildiazepama dönüşmek suretiyle etkinlik kazanır. Klorazepat'ın etkisi uzun sürer. Di– veya mono–potasyum tuzu halinde kullanılır. Günlük dozu 15–30 mg'dır, tek doz halinde verilebilir. Anksiyolitik olarak kullanılır.

Alprazolam: Triazol grubu ile sübstitüe edilmiş benzodiazepin (triazol benzodiazepin) türevi bir ilaçtır. Anksiyolitik olarak kullanılır. Ayrıca antidepresan etkinlik de gösterir (bkz. 63. Konu). Kitlesine göre diazepamdan yaklaşık 10 kez güçlü etkinlik gösterir. Mide–barsak kanalından hızlı ve iyi absorbe edilir; maksimum kan konsantrasyonuna yaklaşık 1.5 saatte erişir. Eliminasyon yarılanma ömrü gençlerde 11 saattir; yaşlılarda daha uzundur. Ağızdan günde 3 kez 0.25–0.5 mg dozunda verilir; yaşlılarda günde 2 veya 3 kez 0.25 mg dozunda kullanılır.

Prazepam, adinazolam, klobazam, halazepam ve bromazepam: Bunların özelliklerine ve dozlarına Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde kısaca değinilmiştir. (bkz. s. 1788).

HİPNOTİK OLARAK KULLANILAN BENZODİAZEPİNLER

Benzodiazepinlerin çoğu, yukarıda belirtildiği gibi anksiyolitik ve sedatif olarak kullanılırlar. Bu tür kullanılışta ilacın etkisinin gündüz oluşması özellikle istenir. Bu durumda diazepam gibi uzun etki süreli ilaçlar tercih edilir. Bu nitelik, hipnotik olarak kullanılacak bir benzodiazepin türevi için sakınca sayılır. Uzun etki süreli benzodiazepinler, mutad anksiyolitik dozlarda kullanılmaya başlandıktan sonra tam etkili plazma düzeyine en az birkaç günlük uygulamadan sonra erişirler. Etki optimum duruma geldiğinde gündüzki sedasyona gece uyumanın kolaylaşması eşlik eder; fakat hipnotik bir ilacın gece yatmaya yakın alındıktan sonra hemen etki oluşturması beklenildiğinden benzodiazepinlerin anksiyolitik olarak kullanılanlarının çoğunun hipnotik olarak kullanılmaları tercih edilmez. Bunlar yüksek dozda verildiklerinde akut hipnotik etki oluşturabilirler, fakat ertesi günü belirgin sedasyon sorunu ortaya çıkar.

Öte yandan mide–barsak kanalından absorpsiyonu, kısa süreli benzodiazepinlerinki kadar hızlı olan **diazepam** ve absorpsiyon hızı ona yakın olan **flurazepam, uzun etkili** olmalarına karşın absorpsiyonları ile ilgili sözü edilen özellikleri nedeniyle hipnotik olarak kullanılırlar; flurazepam sadece bu amaçla kullanılan bir benzodiazepindir. Diazepam ve flurazepam gibi uzun etkili benzodiazepinlerin hipnotik olarak yararlı bir yönleri vardır; bunların birkaç hafta uygulandıktan sonra kesilmeleri genellikle rebound uykusuzluk yapmaz.

Gündüze sarkan sedasyon sorununu önemli ölçüde göstermeyen **orta etki süreli** üç benzodiazepin türevi, uzun bir süreden beri hipnotik olarak kullanılmaktadır. Bunlar **flunitrazepam, nitrazepam ve temazepam'dır.** İlk iki ilaç fazla lipofilik olup mide–barsak kanalından çabuk absorbe edilirler ve hipnotik etkileri çabuk başlarsa da yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle pek kullanılmazlar; Türkiyede artık kullanılmaz olmuşlar ve üretimleri kesilmiştir. Temazepam fazla lipofilik değildir ve hipnotik etkisi ağızdan alındıktan ancak 30–60 dakika sonra başlar. Uzun ve orta etki süreli benzodiazepinler her gece alındıklarında vücutta birikme eğilimi gösterirler. Daha yeni ilaçlar olan **estazolam** ve **kuazepam** da hipnotik olarak kullanılır.

Gündüze sarkan sedasyon sorununu minimuma indirmek için **kısa etkili ilaçlar** olan **triazolam** ve **midazolam** hipnotik ilaçlar olarak çıkarılmıştır. Bu ilaçlarla artık–etki sorunu çözülmüş ise de ilacın bir süre verilip kesilmesinden sonra gelişen rebound uykusuzluk sorunu artmış olarak kendini gösterir.

Hipnotik olarak kullanılan benzodiazepinlerin hipnotik etkilerinin sona ermesinde, başka bir deyişle hipnotik etkinin süresinde, beyinden **redistribüsyonla uzaklaştırılma,** metabolizma veya itrahla vücuttan uzaklaştırılmaya (elimi-

nasyona) göre daha fazla rol oynar. Eliminasyonun düşük hızda olması artık–etkiye katkıda bulunur. Uzun etki süreli olan **flurazepamın** eliminasyon yarılanma ömrü 47–100 saattir. **Diazepamınki** de buna yakındır (20–90 saat). Orta etki süreli hipnotik benzodiazepin olan **temazepamınki** 10–20 saattir. Kısa etki süreli hipnotik benzodiazepinler olan **triazolam** ve **midazolam'ın** yarılanma ömürleri sırasıyla 2–5 saat ve 2–3 saattir.

Kısa etkili benzodiazepinlerin uzun süreli verilişte **fiziksel bağımlılık** yapma potansiyelleri ve bu nedenle birden kesildiklerinde yoksunluk sendromu belirtileri (bu arada hipereksitabilite ile rebound uykusuzluk) yapma olasılıkları diğer benzodiazepinlere göre daha yüksektir. Ayrıca sabahın erken saatlerinde uyanmaya ve gündüz anksiyeteye neden olabilirler; bu olaylar hergün tekrarlayan hafif bir yoksunluk belirtisi sayılabilir. Bütün benzodiazepinlerin anterograd **amnezi yapma** potansiyeli olmakla beraber bu özelliğin kısa etkili olanlarda daha belirgin olduğu görülmektedir.

Yaşlı kimselerde bu ilaçların metabolizmaları yavaşlamış olduğundan genellikle yarı dozda kullanılmaları tavsiye edilir. Karaciğer hastalığı benzodiazepinlerin toksisitesini artırır. Aynı durum böbrek yetmezliği olanlarda da sözkonusu olabilir. Yukarıdaki ilaçlardan Türkiyede sadece diazepam ve triazolam pazarlanmıştır. Midazolamın tablet şekli bulunmaz, pre-anestezik medikasyon için kullanılan ampul şekli bulunur.

Triazolam: Kitlesine göre en güçlü benzodiazepin ilaçlardan biridir. Triazalobenzodiazepin türevidir. Aynı zamanda en kısa eliminasyon yarılanma ömrüne (ortalama 2.6 saat) sahip olan iki benzodiazepin türevi ilaçtan biridir (diğeri hipnotik ve genel anestezik olarak kullanılan midazolamdır). Mide–barsak kanalından çabuk ve tama yakın derecede absorbe edilir. Kanda doruk konsantrasyona 1.25 saatte erişir. Günde bir kez verilen olağan dozu ile en az üç ay vücutta birikme göstermediği saptanmıştır. Hipnotik olarak yatarken ağızdan 0.125–0.25 mg dozunda alınır; yaşlılarda ve duyarlı kişilerde olağan dozu 0.125 mg'dır. Seyrek de olsa artık–etki oluşturabilir. Alanların %0.1'inde halüsinasyon yaptığı bildirilmiştir. Diğer özelliklerine Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1790).

Nitrazepam, temazepam, flurazepam ve flunitrazepam: Bu ilaçlardan ilki flunitrazepamın fluorsuz daha az güçlü türevi ve ikincisi diazepamın hidroksilli türevidir. Bunlara Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1789–90). Flurazepamın özellikleri 9. Baskı 2. Ciltte belirtilmiştir (bkz. s. 899). **Flunitrazepamın** özelliklerine 10. Baskıda değinilmiştir (bkz. s.838).

ANTİEPİLEPTİK OLARAK KULLANILAN BENZODİAZEPİNLER

Bunlar diazepam ve klonazepamdır. Diazepam status epileptikus tedavisinde parenteral kullanılır. Bu ilaçların epilepsi tedavisindeki yerine 68. Konuda değinilmiştir. Epilepsiden başka, klonazepam, ağızdan günde 1-2 mg verilerek antidepresanlarla tedaviye yanıt vermeyen agorafobili veya onsuz panik bozukluğunun tedavisinde de kullanılır.

BENZODİAZEPİN ANTAGONİSTLERİ

Bu grupta tıbbi kullanıma girmiş tek ilaç **flumazenil'dir.** Gerçekte agonist etkinliği düşük olan parsiyel agonist tipi bir antagonisttir. Gerek benzodiazepin agonistlerinin ve gerekse ters agonistlerinin etkisini kompetitif bir şekilde antagonize eder. Önceden benzodiazepin türevi almamış normal deneklerde i.v. 2 mg dozunda injeksiyonu anksiyeteye neden olur.

Flumazenil, bir imidazodiazepin türevidir. Eliminasyon yarılanma ömrü ve etki süresi diazepam ve midazolamınkinden kısadır; 3-5 saat kadar sürer. Bunların etkisini ortadan kaldırmak için tek doz halinde verildiğinde hasta tekrar sedasyona girebilir. Onun için, benzodiazepin zehirlenmelerinde flumazenil ile tedavi sırasında hastanın gözetim altında tutulması ve flumazenil dozunun gerektikçe tekrarlanması gerekir. Benzodiazepinlerin aşırı dozu ile komaya girmiş olgularda başlangıçta 10 mg i.v. injeksiyonunun 1–2 dakika içinde komayı açtığı saptanmıştır.

Flumazenil, hastayı sakinleştirmek için benzodiazepin uygulanan kısa süreli cerrahi veya endoskopik girişimlerde veya uzunca bir süre midazolam veya diazepam kullanılan ameliyatlarda injekte edilen benzodiazepinlerin etkisinden hastayı girişim bittikten sonra çıkarmak için ve benzodiazepin zehirlenmesinin tanı ve tedavisi için kullanılır. Bu amaçla yavaş (15 saniye içinde) i.v. injeksiyonla 200 mikrogram verilir; gerekirse birer dakika arayla 100 mikrogram dozunda tekrarlanır; genellikle bir seferde 300-600 mikrogram yeterli olur. Bir kezlik maksimum dozu 1 mg (yoğun bakım koşullarında 2 mg)'dır. İlk dozdan sonra sedasyon geri gelirse, hız hastanın uyanç durumuna göre ayarlanmak üzere 100-400 mikrogram/saat hızında i.v. infüzyonla da verilebilir. Benzodiazepin zehirlenmesinde daha yüksek doz kullanmak gerekebilir.

Benzodiazepin bağımlılarında flumazenil injeksiyonu yoksunluk sendromuna neden olur. Flumazenil, zayıf ters agonist etkinlik gösterir. Bu nedenle epileptik hastalarda ve benzodiazepinlerle birlikte trisiklik antidepresan (prokonvülsan) ilaç alarak zehirlenmiş olgularda konvülsiyon oluşturabilir; ihtiyatlı olunmalıdır.

YAN TESİRLERİ

Benzodiazepinlerin **anksiyolitik veya sedatif etki oluşturan dozlarda** ve bu etkileri için kullanıldıklarında görece sık olarak ortaya çıkan yan tesirleri SSS depresyonuna bağlı olan aşağıdaki tesirlerdir: uyuşukluk, uyku eğilimi, konfüzyon, mental ve psikomotor fonksiyonların bozulması, düşünmenin düzensizleşmesi, dezoriyantasyon, motor koordinasyonun bozulması (bu arada ataksi, sarhoş–gibi konuşma, nistagmus), anterograd amnezi, demansı taklit eden belirtiler veya demans belirtilerinin şiddetlen-

mesi. Kognitif fonksiyonları genellikle, motor fonksiyonlara göre daha az bozarlar. Araba sürme ve psikomotor beceri isteyen diğer işlerin hatasız yapılmasını engellerler; hata ve kaza olasılığını artırırlar. Ayrıca, kesiklik, gevşeklik, başağrısı, baş dönmesi, bulantı ve kusma, görme keskinliğinin azalması, epigastrik sıkıntı, göğüs ağrısı, eklem ağrıları ve mesane inkontinensi de yapabilirler.

Oldukça seyrek olarak ve paradoksik bir şekilde, anksiyetede artma, disfori, hiperaktivite, agresif (saldırgan) davranış, hipomani, halüsinasyonlar, paranoid davranış, depresyon, deliryum, intihar düşüncesi ve gece kabus görme gibi psişik bozukluklar yapabilirler. Bu psikotik durumların triazolam ve flunitrazepam gibi gravimetrik etki gücü yüksek ilaçlarla daha sık olduğu sanılmaktadır. Alerjik nitelikteki yan tesirleri de seyrek görülür.

Aşırı dozda alındıklarında, barbitüratlar ve benzeri hipnosedatiflerin aksine, bilinç kaybı ve koma durumu eğer birlikte başka bir ilaç alınmamışsa, oluşturmazlar. Akut benzodiazepin intoksikasyonu sonucu meydana gelen ölüm olayları genellikle onlarla birlikte alkol veya barbitürat ya da benzeri selektif-olmayan SSS depresanlarının alınmasına bağlıdır. Benzodiazepinler ancak ciddi solunum depresyonu yaparlar. Benzodiazepin alanların böyle bir kombinasyondan sakınmaları gerekir. **Benzodiazepin bağımlılığına** ileride değinilmiştir.

Bu ilaçların iki yan tesiri **hipnotik olarak kullanıldıklarında** önem kazanır; bunlara aşağıda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

(i) Artık etki (asıntı, "hangover"): Uzun etki süreli hipnotik benzodiazepinleri gece tek doz halinde alan hastalarda ertesi sabah uyandıklarında saatlerce devam eden uyuşukluk ve sedasyon hali kalır. Bu durum kişinin belleğini ve günlük işindeki performansını (araba sürme dahil) azaltır.

Artık–etki ve buna bağlı ertesi günkü psikomotor performans bozulmasının flurazepam, temazepam ve nitrazepamın tek dozundan sonra bile ve genç deneklerde de oluşabildiği bildirilmiştir. Bu etki, yaşlı kimselerde, olasılıkla nöronların daha duyarlı olması ve ilacın yarılanma ömrünün uzaması nedeniyle daha güçlü oluşur. Anterograd amnezi olabilir. Yaşlı ve düşkün hastalarda uyuşukluk ve sedasyona ilave olarak ve sık bir şekilde, **baş dönmesi, ataksi ve spontan düşme** olabilir. Bütün bu olasılıkların ilaç verilen hastaya açıklanması gerekir.

Vücutta birikebilen orta veya uzun etki süreli ilaçlar sürekli olarak günlerce kullanılırsa, yaptıkları artık–etki giderek artar. Bu ilaçları 7–10 gün süre ile alan hastalarda plazmadaki ilaç düzeyi ilk günkünün 4–5 katına çıkabilir. İlk hafta zarfında hasta artık–etkinin farkında olduğu halde daha sonraki haftalarda durumun farkında olmayabilir.

(ii) Rebound uykusuzluk: Bir süre kullanıldıktan sonra ilacın kesilmesi sonucu ortaya çıkan, görece hafif bir yoksunluk sendromu belirtisi olarak kabul edilebilen bir durumdur. İlacın birden kesilmesinden sonra rebound fenomenine bağlı olarak, ilaç almaya başlamadan önceki kadar, hatta ondan da beter, uykusuzluk ve uykunun niteliğinin kötüleşmesi, orta etkili ve özellikle kısa etki süreli hipnotik benzodiazepinleri kullananlarda ortaya çıkar. İlacı bir hafta gibi görece kısa bir süre kullananlarda daha hafif de olsa meydana gelebilir. Flurazepam ve diazepam gibi uzun etkili ilaçlar ile bu durum pek görülmez.

İlaç tarafından baskılanan REM uykusunun ilaç kesilince rebound artma göstermesi uykusuzluğa eşlik eder. Bu nedenle korkulu rüya görme ve kabus rahatsız edecek derecede artar (bkz. 65. Konu). REM uykusu toplam uyku süresinin %40'ına kadar çıkabilir. Çok uzun süre benzodiazepin ve diğer uyku ilaçlarını kullanarak tam bağımlılık kazanmış kişilerde yoksunluk sendromu, uykusuzluk yanında daha başka ve bazıları daha ciddi olan belirtileri de içerir.

Rebound uykusuzluk, hastayı rahatsız etmesi nedeniyle olduğu kadar devamlı ilaç kullanılmasını teşvik etmesi **(negatif pekiştiri yapması)** ve böylece psişik bağımlılık ve ilaçsız edememe davranışının oluşmasına yol açması nedeniyle de sorun oluşturur.

Genel bir kural olarak ilaç kesilmesine bağlı rebound uykusuzluk, ilacın etki süresinin kısalığı ile ters orantılı bir şiddette ortaya çıkar. Rebound uykusuzluk oluşturma riski nedeniyle kısa ve orta etki süreli benzodiazepinler hipnotik olarak bir süre kullanıldıktan sonra ilaç birden kesilmemeli, doz giderek azaltılıp 1–2 hafta içinde kesilmelidir. Etki süresi (ve eliminasyon yarılanma ömrü) uzun olan ilaçların kesilmesinden sonra rebound uykusuzluk olmaması bunların vücut sıvılarından ve dolayısıyla benzodiazepin reseptörlerinden ayrılmalarının geç olması ve olasılıkla uzun süren benzodiazepin alınması sırasında sentezi azalmış olan hipotetik endojen BZ reseptör ligandının sentezinin bu arada normale dönme olanağı bulmuş olması ile açıklanır. Kısa ve orta etki süreli ilaçların kesilmesinden sonra ise bu durum olmaz.

Benzodiazepin bağımlılığı

Tıbbi amaçlarla bir süre devamlı kullanılan benzodiazepinler, **belirgin bir psişik bağımlılık oluşturmaksızın** fiziksel bağımlılık oluşturabilirler. Tedavi dozunda kullanılan benzodiazepinlere ne kadarlık bir süre boyunca her gün verildiklerinde fiziksel bağımlılık oluştuğu konusu pratik bakımdan önemli bir noktadır. Bu konuda fikir birliği yoktur; fakat tedavi dozunda her gün verilen benzodiazepinlere 6 haftalık bir kullanmadan önce, fazla belirgin fiziksel bağımlılık oluşmadığı genellikle kabul edilir. Ancak, benzodiazepin'in kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkan ve tek başına hafif bir fiziksel bağımlılığın göstergesi olan rebound uykusuzluğun oluşması için geçen süreye bakarak benzodiazepinlere fiziksel bağımlılığın görece hafif şeklinin yukarıda belirtilenden daha erken belirdiği söylenebilir. Benzodiazepin bağımlılığı 65. Konuda ana hatları

ile belirtilen barbitürat tipi bağımlılığın bir alt–tipidir (bkz. 65. Konu).

İlave bilgi için 11. Baskıya bakılabilir (s. 724-5).

2. Benzodiazepinlerin yakın benzerleri

ATİPİK BENZODİAZEPİN RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Bunlardan **zopiklon, eszopiklon, zaleplon** ve **zolpidem,** benzodiazepin reseptör kompleksine bağlanırlar, fakat bağlanma yerleri benzodiazepin türevi ilaçların bağlanma yerinden farklıdır. Benzodiazepinlerin bağlanmasının aksine, adıgeçen ilaçların bağlanması GABA veya klorür iyonu ya da barbitüratlar tarafından artırılmaz. Zolpidem **parsiyel agonist** özelliği gösterir; tam agonist benzodiazepinleri antagonize eder. Bu dört ilaç hipnotik olarak kullanılır. Tolerans ve bağımlılık gelişmesi ve kötüye kullanım potansiyelleri düşüktür.

Aşağıda, bu ilaçlardan zopiklon, eszopiklon, zolpidem ve zaleplona değinilmiştir.

Zopiklon: Siklopirolon (cyclopyrrolone) türevi bir hipnotiktir; anksiyolitik etkisi zayıftır. Kötüye kullanılma ve bağımlılık yapma potansiyelinin ve ertesi güne taşan artık–etkisinin daha az olması nedeniyle hipnotik benzodiazepinlere üstün gözükmektedir. Anksiyolitik, antikonvülsan ve santral kas gevşetici etkisi de vardır, fakat bu etkileri için kullanılmaz. Farmakokinetik özellikleri hipnotik olarak kullanılmasına uygun düşer. Şöyle ki mide–barsak kanalından çabuk absorbe edilir; plazmadaki doruk konsantrasyonuna 0.5–2 saat içinde erişir ve eliminasyon yarılanma ömrü görece kısadır (3.5–6.5 saat). 24–48 saat içinde vücuttan tamamiyle elimine edilir.

Yatarken 3.75–7.5 mg dozunda ağızdan verilir. Kontrollu incelemelerde 7.5 mg'lık dozu, hipnotik olarak 0.125–0.5 mg triazolam, 15 mg flurazepam, 5 mg nitrazepam veya 20 mg temazepam kadar etkili bulunmuştur. Anksiyeteyi daha fazla azalttıklarından ameliyattan–önceki–gece hipnotiği olarak benzodiazepinler, zopiklon'a tercih edilir. Birkaç hafta devamlı kullanılışından sonra hafif fiziksel bağımlılık gelişmesi nedeniyle, kesilmesinin ardından anksiyetede artma ve uyku bozukluğu meydana gelebilir. Bu kesilme belirtilerinin şiddet ve insidensinin, flurazepam, triazolam ve temazepam gibi hipnotik benzodiazepinlerinkinden az olduğu bildirilmiştir. En sık görülen yan tesiri ağızda acı bir tat yapmasıdır; ilacı alanların yaklaşık %4'ünde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Karaciğer bozukluğu olanlarda düşük dozda kullanılmalıdır.

Eszopiklon, zopiklonun S-izomeridir. Yatarken 1-3 mg dozunda ağızdan alınarak hipnotik olarak kullanılır.

Zolpidem tartrat: Temel etki mekanizması bakımından benzodiazepinlere ve zopiklona benzeyen bir hipnotiktir. Kimyaca tolilimidazopiridin asetamid türevidir. Bağımlılık yapma potansiyeli, belleği bozması ve artık–etkisi benzodiazepinlerinkine göre daha zayıftır. Mide–barsak kanalından çabuk absorbe edilir ve plazmada doruğa 2.2 saat içinde çıkar. Karaciğerde çabuk yıkılır; eliminasyon yarılanma ömrü zopiklonunkine ve hipnotik benzodiazepinlerinkine göre kısadır (1.5–2.4 saat). Hipnotik olarak yatarken 10 mg dozunda alınır. Altmışbeş yaşın üstündekilerde veya karaciğer ya da böbrek bozukluğu olanlarda doz yarıya indirilir. Hipnosedatiflerin olağan yan tesirlerini yapabilir. Seyrek olarak diplopi ve mesane inkontinensi yapabilir.

Zaleplon: Syanopirazololpirimidin türevidir. Etki süresi triazolam ve adıgeçen iki ilacınkinden daha kısadır. Etkisi flumazenil tarafından antagonize edilir. Barsaktan hızlı absorbe edilir; ilk geçiş etkisine maruz kalması nedeniyle biyoyararlanımı %30 dolayındadır. Karaciğerde metabolize edilmek (kısmen CYP3A4 tarafından) suretiyle elimine edilir; eliminasyon yarılanma ömrü 1 saat kadardır. CYP3A4 inhibitörü ilaçlar etki süresini ve şiddetini artırır. Rifampisin ise adıgeçen enzimi indükliyerek süreyi azaltır. Yatmaya yakın veya yatmadan hemen önce ağızdan 10 mg (yaşlılarla 5 mg) verilir. Özellikle uykuya dalmakta güçlük çekenlerde tercih edilir. Aynı gece ikinci bir doz alınmamalıdır.

BUSPİRON

Kimyasal yapısı ve anksiyolitik etki mekanizması bakımından benzodiazepinlere benzemeyen, daha selektif bir

TABLO 59.3

American Psychiatry Association (1994)'nin DSM–IV sınıflandırmasına göre anksiyeteli (bunaltılı) bozuklukların (anksiyeteli ve fobik nörozların) klinik tipleri

1. Panik bozukluğu
   Agorafobili panik bozukluğu
   Agorafobisiz panik bozukluğu
2. Panik bozukluğu öyküsü olmayan agorafobi
3. Özgül fobi
4. Sosyal fobi
5. Obsesif–kompulsif bozukluk
   (obsesif–kompulsif nöroz)
6. Post–travmatik stres bozukluğu
7. Akut stres bozukluğu
8. Jeneralize anksiyete bozukluğu
9. Diğer anksiyete bozuklukları
   (genel tıbbi duruma bağlı olan, ilaç, madde veya toksine bağlı olan veya başka bir tipe konulamayanlar gibi).

anksiyolitik ("anksiyoselektif") ilaçtır. Kimyaca azapiron türevidir. Dorsal raphe–limbik serotonerjik yolağın limbik sistemdeki ucunda bulunan nöronların postsinaptik serotonin 5–HT_{1A} reseptörlerinin parsiyel agonistidir. $5HT_{1A}$ alt–tipi serotonerjik reseptörlere yüksek afiniteli bir şekilde bağlanır. Anksiyolitik etkisinin, limbik sistem üzerindeki raphe kaynaklı serotonerjik etkinliği selektif olarak azaltmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Antidepresan etkinlik de gösterir.

Klinik incelemeler buspironun anksiyeteli durumların tedavisinde benzodiazepinler kadar etkili olduğunu göstermiştir. Ancak bu ilacın etkisi benzodiazepinlerinki gibi hemen değil, **1–3 haftalık bir uygulamadan sonra** ortaya çıkmaya başlar. Benzodiazepinlere göre aşağıdaki üstünlükleri vardır: (i) Anksiyolitik etkinliğine daha az psikomotor bozukluk eşlik eder, (ii) Sedasyon ve amnezi oluşturmaz veya çok hafif oluşturur. (iii) Tolerans ve bağımlılık gelişmez; uzun süre kullanıldıktan sonra birden kesilirse yoksunluk sendromu olmaz. (iv) Alkol ve diğer sedatif ilaçlarla birlikte alındığında onların depresif etkilerini artırmaz. Ayrıca, benzodiazepinlerle ve diğer hipnosedatif ilaçlarla çapraz–tolerans ve çapraz–bağımlılık ilişkisi göstermez. Benzodiazepin yoksunluk sendromunu önlemez veya hafifletmez; bu nedenle uzun süre benzodiazepin kullananlar buspirona geçmek istedikleri zaman benzodiazepini basamaklı olarak azaltmak suretiyle yavaş kesmeli ve sonra buspirona başlamalıdır.

Kısmen karaciğerde metabolize edilir; kısmen de değişmeden böbreklerden itrah edilir. İleri derecede karaciğer veya böbrek bozukluğunda kontrindikedir.

Buspiron ağız yolundan başlangıçta günde 3 kez 5 mg dozunda verilir; sonra, günlük doz 2–3 günde bir, yeterli yanıt alınana kadar 5 mg artırılır. Optimal günlük dozu 20–30 mg'dır. Kısa süren reaktif anksiyetenin tedavisinde kullanılmaz. Uzun süren orta veya ağır derecedeki anksiyeteye karşı kullanılır. Etkisinin geç başlaması hastanın uyuncunu azaltabilir. Kısa bir süre önce benzodiazepin alanlarda etkinliği düşük olduğu için son 6 hafta esnasında bu tür ilaç alanlarda kullanılması tavsiye edilmez.

Başlıca yan tesirleri bulantı, başağrısı, başdönmesi, kesiklik, uyuşukluk, sinirlilik ve heyecanlanmadır. Kontrola tabi değildir; yeşil reçeteye yazılması gerekmez.

Anksiyolitik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Anksiyolitikler içinde çeşitli amaçlarla en fazla kullanılanlar benzodiazepinlerdir. Bu ilaçların kullanılış yerleri ile ilgili ana etkileri şunlardır: (i) anksiyolitik etki, (ii) sedatif–hipnotik etki, (iii) santral kas gevşetici etki ve (iv) antikonvülsan etki. İkinci etkilerinden dolayı preanestezik medikasyon için ve uykusuzluğun tedavisi için kullanılırlar; bu tür kullanılışlarına sırasıyla 55. Konuda ve bu bölümde daha önce değinilmiştir. Çizgili kas spazmlarına karşı kullanılışları 58. Konuda ve antikonvülsan veya antiepileptik olarak kullanılışları 68. Konuda tartışılmıştır. Burada anksiyeteye yani psikiyatrik nozolojideki deyimiyle anksiyete bozukluklarına veya anksiyeteli fobik nörozlara karşı kullanılışları üzerinde durulacaktır.

Hipnotik ilaçların klinik farmakolojisine 60. Konunun sonunda değinilmiştir.

Anksiyete (bunaltı) bozuklukları (anksiyeteli/bunaltılı bozukluklar) : Anksiyete, daha önce belirtildiği gibi, çoğu zaman kişinin içindeki çatışmaya (konflikt'e) veya dışında oluşan sıkıntılı duruma (psişik strese) karşı gelişen emosyonel ve somatik öğeli psikonörotik bir bozukluktur. Konflikte veya strese yol açan durumlar normal kimselerde geçici bir anksiyete hali (**reaktif anksiyete**) oluştururlar. Bunu bir psikonöroz çeşidi olan **anksiyete bozuklukları** ile karıştırmamak gerikir. İkinci durumda belirgin bir primer neden yoktur ve **bozukluğun kendisi primerdir.** Bu bozukluklar normal anksiyetenin abartılmış şekilleri olarak değil, **beyindeki anksiyete sistemi**nin biyolojik temele dayanan disfonksiyonu olarak kabul edilirler. Anksiyete bozukluklarının karıştırılmaması gereken diğer bir durum, diğer psikiyatrik hastalıklara (örneğin depresif hastalık gibi) eşlik eden **sekonder anksiyete** tipidir. **Primer anksiyete bozukluğu** görece sık görülen bir durumdur. A.B.D.'de söz konusu bozuklukların belirli bir süre içinde nüfusun yaklaşık %8'inde olduğu kestirilmiştir.

Anksiyetenin belirtileri kişinin dayanıklılığına ve duruma adaptasyon yeteneğine göre **değişen şiddette ve çeşitte** olur. Psikolojik belirtileri ruhsal gerginlik, sinirlilik, uykusuzluk, yetersizlik duygusu ve çaresizliktir. Somatik belirtilerinin önemli bir kısmı sempatoadrenal hiperaktiviteye bağlıdır (taşikardi, çarpıntı, terleme ve tremorlar gibi); ayrıca iştahsızlık, bulantı, aerofaji, nefes darlığı, göğüste sıkıntı duygusu, hiperventilasyon, yorgunluk ve çizgili kas spazmı gelişebilir. Anksiyete, komplikasyonsuz şeklinde genellikle **intermitent seyir** gösterir.

Anksiyetenin majör semptom olduğu anksiyete bozukluklarının bazı tiplerinde epizodik **panik reaksiyonları ve/veya agorafobi, obsesif–kompulsif davranış ve sosyal fobi,** diğer majör belirtiler olarak anksiyeteye eşlik edebilir. Bunların bulunmadığı jeneralize anksiyete bozukluğu ile sayılan durumların katılımı ile oluşan diğer anksiyete bozuklukları Tablo 59.3'te gösterilmiştir. Sayılan bozukluklar içinde **en sık görüleni jeneralize anksiyete bozukluğu**dur.

Anksiyolitik etkinliğin klinik değerlendirilmesi: Anksiyete durumunun ve bunun ilaçlar tarafından ne derece düzeltildiğinin kantitatif olarak ölçülmesi, anksiyete bozukluklarına ait **değerlendirme (rating) skalalarından** yararlanılarak yapılır. Bu skalalardan bir kısmı gözlemci tarafından kullanılır, diğerleri ise hastanın bildirmesi esasına dayanır. Bunlardan ilkinin en sık kullanılan bir örneği Hamilton Anxiety Scale (HAS) ve ikinci türün örneği Hop-

kins Symptome Checklist (HSCL)'dir. Her iki skala da anksiyolitik ilaç denemelerinde anksiyolitik etkiyi kontrol grubundaki hastalara verilen plasebonun etkisinden ayırt ettirecek kadar değerli bulunmuştur. Anksiyete bozuklukları grubuna giren klinik durumların farklı şekillerinin ayırt edilmesinden sonra, her bir şekil üzerinde ilaç etkisini daha spesifik bir şekilde incelemeye olanak veren yeni özel skalalar (Sheehan Skaları gibi) da geliştirilmiştir.

Benzodiaepinlerin anksiyolitik olarak kullanılışları

Benzodiazepinler, anksiyolitik ilaç olarak, anksiyete bozukluklarından **jeneralize anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu** ve Tablo 59.4'teki **«diğer anksiyete bozuklukları»**nda tercih edilirler. Jeneralize anksiyete bozukluğunda benzodiazepinler en etkili anksiyolitik ilaçlardır; barbitüratların ve meprobamatın etkinliği ise benzodiazepinlerinkinden az, fakat plasebonunkinden fazladır. Benzodiazepinler anksiyeteye bağlı sekonder depresyonu düzeltebilirler. Sedatif yan tesirlerine karşı zamanla tolerans gelişir; uygulamanın ilk haftalarından sonra anksiyolitik etki genellikle, belirgin bir sedasyon olmaksızın devam eder.

Benzodiazepinlerin jeneralize anksiyete bozukluğundaki **başarısını öngörmek** mümkündür. Şöyle ki emosyonel ve somatik semptomları yüksek düzeyde, fakat depresyonu ve kişilerarası sorunları düşük düzeyde olan hastalar bu ilaçlara en iyi yanıt verirler. Diğer bir öngörü kriteri, ilk 1–2 haftada elde edilen (başlangıçtaki) sonuçtur; ilk birkaç haftada hasta ilaca yanıt vermedi ise ve hastanın uyuncundan kuşkulanılmıyorsa, konulan tanıyı yeniden değerlendirmek uygun olur. Benzodiazepinlerin jeneralize anksiyete bozukluğunda **4–6 hafta kullanılması** ile yeterli düzelme genellikle sağlanabilir. İlacın anksiyolitik etkisine bu süre içinde belirgin bir tolerans oluşmaz. Altı haftanın ötesinde tedavisi gereken olgularda bu süre zarfında başlangıçtakinden daha fazla bir terapötik etki beklenmez. Panik bozukluğu bulunan olgularda daha uzun süre tedavi gerekebilir. Anksiyete sıklıkla, periyodik azalmalar ve çoğalmalar ile seyreder. Bu nedenle **tedavinin intermitent olması** olağandır. Tedaviden sonra 1 yıl içindeki **nüks** oranı oldukça yüksektir (%70–80). Dört-altı haftalık tedavi sonrasında hafif de olsa **fiziksel bağımlılık** gelişebilir; bu nedenle ilacın kesilmesi birkaç gün devam eden yoksunluk belirtilerine neden olabilir ve bazen rebound anksiyete ortaya çıkabilir. Daha önce değinildiği gibi ilaç kesilmesini yavaş yapmak gerekir. Kısa etki süreli ilaçlarla kesilme belirtileri daha belirgin olur ve kesilmeden kısa bir süre (birkaç gün) sonra ortaya çıkar. Ancak etki süresi uzun olanlarla meydana gelen kesilme sendromu insidensi ile kısa süreliler ile olanın insidensi arasında fark yoktur. İlacı düzensiz kullanmış olan hastalarda bu olayların belirgin olması beklenmez.

Yeni bir ilaç olan buspiron'un anksiyetenin somatik semptomlarını düzeltmede diazepamdan biraz daha az etkili olduğu, fakat öfke ve hostilite gibi semptomlara karşı daha etkili olduğu bulunmuştur.

Panik olgularında benzodiazepinler (özellikle alprazolam ve klonazepam) benzer derecede etkili olan **iki ilaç türünden biridir**; diğer tür ilaç trisiklik ve selektif serotonin re–uptake inhibitörü (SSRİ) antidepresanlardır. Bu son ilaçlar (bkz. 63. Konu), bazı yan tesirlerine karşın, sedatif etki gösterme, bellek ve psikomotor performansı bozma ve bağımlılık yapma gibi sakıncaları olan benzodiazepinlere tercih edilirler. Bütün bu ilaçlar devamlı alınarak panik nöbetinin **profilaksisi için** kullanılırlar. Panik nöbeti kısa sürdüğü için ağızdan verilen ilaç etki yapana kadar nöbet geçer; bu nedenle nöbet tedavisinde yararlı olmazlar. Trisiklik antidepresanların panik, fobik, obsesif–kompulsif veya depresif semptomların eşlik etmediği jeneralize anksiyete bozukluğunda anksiyolitik etkinliği yeterli değildir. **Trisiklik ilaçların antipanik etkinliği, antidepresan etkinliğinden bağımsızdır.** SSRİ ilaçlar da panik bozukluğuna karşı etkilidirler, ve trisiklik ilaçlara tercih edilirler. Trisiklik ve SSRİ ilaçlar gibi antidepresan etkinlik gösteren MAO inhibitörleri de (özellikle fenelzin) panik nöbetlerine karşı etkilidir.

Çeşitli benzodiazepinlerin anksiyolitik etkinlikleri arasında belirgin bir fark olmadığı halde, antipanik etkin-

TABLO 59.4

Çeşitli hipnosedatiflerin ve nöroleptikler (fenotiazinler)'in bazı etkileri yönünden karşılaştırılması[1]

Etki	Benzodiazepin	Fenobarbital	Meprobamat	Fenotiazinler
Anksiyolitik	++	+	++	+
Çizgili kas gevşetici	++	±	++	±
Antikonvülsan	++	+++	±	–
Otonom SS'ne etki	–	–	–	++
Uyku kalıbında bozulma[2]	±	++	++	+++
Psişik bağımlılık ve kötüye kullanım potansiyeli	+	+	+++	–
Fiziksel bağımlılık	+	+	++	–
Tolerans	+	+	+++	±[3]

1. Hollister, 1972'den değiştirilerek hazırlanmıştır.
2. Uyku ilacı olarak birkaç hafta kullanıldığı zaman olur (fenotiazinler bu amaçla kullanılmaz).
3. Antipsikotik etkisine karşı tolerans oluşmadığı halde diğer bazı etkilere karşı oluşabilir.

likleri bakımından bu ilaçlar **düşük antipanik etkili olanlar** ve **yüksek antipanik etkili olanlar** diye ikiye ayrılırlar. Yüksek antipanik etkili olan ve panik bozukluğunda kullanılanlar **alprazolam, lorazepam** ve **klonazepam**'dır. **Alprazolam**'ın ilginç olarak diğer benzodiazepinlerden farklı olarak belirgin **antidepresan etkisi** de vardır. Bu ilacın panik bozukluğundaki terapötik değeri agorafobili veya agorafobisiz yeterli sayıda hasta üzerinde gösterilmiştir; panik bozukluğuna karşı günde 6–10 mg dozunda kullanılır ve en önemli sakıncası bu dozda görece belirgin fiziksel bağımlılık oluşturması ve ilaç kesildiğinde kesilme belirtilerinin ortaya çıkmasıdır. Bu ilaçlar antidepresan ilaçlara dirençli olan panik bozukluğunda kullanılabilirler. Düşük antipanik etkili benzodiazepinlerin panik bozukluğundaki yararı tartışmalıdır ve yeteri kadar incelenmemiştir.

Obsesif-kompulsif bozuklukta benzodiazepinlerin terapötik etkinliği **yeterli değildir.** Bu durumda etkili ilaçlar, beyinde genellikle serotonerjik mekanizmaları etkileyen, trisiklik antidepresanlardan **klomipramin** ve **selektif serotonin geri-alım (re-uptake) inhibitörlerinden (SSRİ) fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin** ve **sertralin**'dir. MAO inhibitörü fenelzin'in de yeterli bir terapötik etkinlik gösterdiği bulunmuştur.

Diğer anksiyolitik ilaçlar: Benzodiazepinler ve buspirondan başka, diğer hipnosedatifler ve etil alkol de anksiyolitik etkinlik gösterir.

Anksiyete bozukluklarında kullanılan anksiyolitikler dışındaki ilaçlar: Temel etkileri bakımından birbirine benzeyen yukarıdaki ilaçlar dışında bazı özel anksiyolitik ilaçlar da vardır ve aşağıda beş grup halinde belirtilen bu ilaçların anksiyete bozukluklarının tedavisinde kısıtlı bir yerleri vardır. Bu ilaçlardan bazılarının temel farmakolojik etkileri bakımından benzodiazepinlerle karşılaştırılması Tablo 59.4'te gösterilmiştir.

Nöroleptikler'in (bkz. 62. Konu) düşük günlük doz düzeylerinde anksiyolitik etkinlik gösterdikleri bulunmuştur. Etkinlik dereceleri benzodiazepinlerinkine göre zayıf, fakat plasebonunkinden fazladır. Ancak, uzun süren nöroleptik tedavisinin başta tardif diskinezi olmak üzere fazla sayıda ve ciddi yan tesirleri olduğundan anksiyete bozukluklarının rutin tedavisinde kullanılmazlar. Diğer ilaçlara yanıt vermeyen ağır anksiyete bozukluğu olgularında veya şizofrenili ya da sınırda kişilikli (borderline personality) hastalarda bu durumlara bağlı sekonder anksiyeteye karşı ve ayrıca, anksiyeteden ziyade ajitasyondan yakınan yaşlı hastalarda kullanılabilirler. Türkiye'de benzodiazepinlerin yeşil reçete kapsamına alınması, bazı hekimleri tıbbi bakımdan doğru olmamakla beraber anksiyolitik olarak nöroleptikleri rutin olarak kullanmaya itmiştir.

Beta-blokörler (bkz. 43. Konu), zayıf anksiyolitik etkinlik gösterirler. Bunlardan en fazla propranolol denenmiş ve kullanılmıştır. Anksiyete bozukluklarının sempatik hiperaktiviteye bağlı somatik belirtilerini (palpitasyon, tremorlar ve el ayası terlemesi gibi) periferik etkileri ile düzeltirler. Emosyonel belirtilere karşı etkili değildirler. Diazepamla birlikte kullanılan propranolol onun anksiyolitik etkinliğini artırır. Belirgin bir antipanik etkinlik göstermezler, ancak paniğin periferik sempatik hiperaktivasyona bağlı belirtilerini düzeltirler.

Antidepresanlar (bkz. 63. Konu), belirli anksiyete bozukluklarının tedavisinde tercihan kullanılırlar. **Klomipramin**, halen obsesif-kompulsif bozuklukta terapötik değeri yüksek olan en fazla denenmiş ilaçtır, daha az denenmiş olan, yukarıda yazılı belirli SSRİ ilaçların da etkinliği yüksektir. Bu hastalıkta beyin serotonerjik sisteminde hipoaktivite olduğu iddia edilmiştir (bkz. 54. Konu). Klomipramin'in terapötik etkinliğinin, beyinde serotonerjik sinir uçlarında serotonin geri-alımını güçlü bir şekilde inhibe etmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Klomipramin'in antiobsesyonel etkisi, antidepresan etkisinden bağımsızdır; hastada depresyon olsun veya olmasın obsesif–kompulsif semptomları düzeltir ve depresyonun eşlik ettiği durumlarda depresyonda yaptığı düzelmenin derecesi ile söz konusu semptomlarda yaptığı düzelmenin derecesi arasında korrelasyon yoktur. Lityum, klomipramin'in ve diğer antidepresan ilaçların antiobsesyonel etkinliğini artırabilir.

SSRİ ve benzeri antidepresanlar, anksiyete bozukluklarının çoğunda kullanılırlar. Çeşitli anksiyete bozuklukları ve bunlarda kullanılmaları onaylanmış ilaçlar aşağıda gösterilmiştir:

Panik bozukluğu: Paroksetin, sitalopram, esitalopram
Obsesif-kompulsif bozukluk: Fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin
Jeneralize anksiyete bozukluğu: Paroksetin, venlafaksin
Posttravmatik stres bozukluğu: Paroksetin, sertralin (özellikle kadınlarda)
Sosyal fobi: Paroksetin (ve MAOİ'lerden moklobemid)
Sosyal anksiyete: Esitalopram

Benzodiazepinlerin hipnotik olarak kullanılışı: Benzodiazepinlerin ve benzodiazepin–benzeri hipnotikler olan zopiklon, zaleplon ve zolpidemin, diğer hipnotik ilaçlar gibi, hipnotik olarak sadece, hastanın yaşam kalitesini bozan ve onun günlük yaşamındaki performansını büyük ölçüde bozan ağır uyku bozukluklarında kullanılmaları tavsiye edilir. Etkili en düşük dozda ve genellikle 2 haftayı aşmayan bir süre kullanılmalıdırlar. Gerekirse süre, kesmeden önceki doz-azaltma (yamuklama, "tapering") süresi dahil 4 haftayı aşmamak üzere uzatılabilir. Barbitürat ve diğer tür hipnotiklerde maksimum kullanma süresinin 2 haftayı geçmesi tavsiye edilmez. Benzodiazepinler ve benzerleri, 65 yaşından yukarı olanlarda yarı dozda kullanılırlar. Çalışan hastalarda, ertesi günkü artık-etki sorununu en düşük düzeye indirmek için kısa etkili benzodiazepinler (triazolam gibi) veya zopiklon, zaleplon ya da zolpidem tavsiye edilir. Son iki ilaç halen Türkiye'de pazarlanmamıştır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. BENZODİAZEPİN TÜREVİ ANKSİYOLİTİK VE SEDATİF MÜSTAHZARLARI1

a) **Diazepam müstahzarları:**
- Diapam Ampul (Osel): 10 mg diazepam/ 2ml, 10x2 ml ve 100x 2ml ampul/kutu
- Diazem Ampul İ.M./İ.V. (Deva): 10 mg diazepam/ 2ml, 10x2 ml ampul/kutu
- Diazem Kapsül (Deva): 2 mg, 5 mg ve 10 mg diazepam, 25 kapsül/kutu
- Diazepam Desitin Rektal tüp (Medsan): 5 mg ve 10 mg diazepam/ 2,5ml, 5 rektal tüp/kutu
- Nervium Tablet (Saba): 5 mg diazepam, 50 tablet/kutu

b) **Klordiazepoksid müstahzarları:**

i) **Sadece klordiazepoksid içerenler:**
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

ii) **Kombine müstahzarları:**
- Klipax Draje (İ.E. Ulagay): 5 mg klordiazepoksid hidroklorür ve 2,5 mg klidinyum bromür, 40 draje/kutu
- Librax (Onko): 5 mg klordiazepoksid hidroklorür ve 2,5 mg klidinyum bromür, 40 draje/kutu

c) **Medazepam müstahzarları:**
- Tranko Buskas Draje (Actavis): 10 mg medazepam ve 10 mg hiyosin, 20 draje /kutu

d) **Klorazepat dipotasyum müstahzarları:**
- Tranxilene Kapsül (Sanofi Aventis): 5mg ve 10 mg klorazepat dipotasyum, 30 kapsül/kutu

e) **Alprazolam müstahzarları:**
- Ansiox Tablet (Pensa İlaç): 0,5 mg alprazolam, 30 tablet/kutu; 1 mg alprazolam, 50 tablet/kutu
- Xanax Tablet (Pfizer): 0,5 mg alprazolam, 30 tablet/kutu; 1 mg alprazolam, 50 tablet/kutu

f) **Oksazepam müstahzarları:**
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

2. BENZODİAZEPİN TÜREVİ ve BENZERİ HİPNOTİK MÜSTAHZARLARI

a) **Nitrazepam müstahzarları:**
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

b) **Flurazepam müstahzarları:**
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

c) **Temazepam müstahzarları:**
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

d) **Triazolam müstahzarları:**
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

e) **Flunitrazepam müstahzarları:**
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

f) **Zopiklon müstahzarları:**
- İmovane Tablet (Eczacıbaşı): 7.5 mg zopiklon, 20 tablet/kutu

3. BUSPİRON MÜSTAHZARLARI
- Buspon (Deva): 5 mg'lık kapsül. 50 Kapsül/kutu.